

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**“CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE ADOLESCENTES CON  
TUMORES TALÁMICOS SOMETIDOS A TRATAMIENTO ONCOLÓGICO”**

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

**MARCELA VIANCA GARCÍA ROMERO**

Director de tesis:

Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Comité tutorial:

Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
Neurol. Vicente Guerrero Juárez

Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
Mtra. Martha Elba Alarcón Armendáriz  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Dra. Dulce María Belén Prieto Corona  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**México, D.F. Noviembre, 2013**



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.

## AGRADECIMIENTOS

Al programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la UNAM.

Al servicio de oncología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”. Merecen mi más profundo aprecio los pacientes y familiares que han colaborado en este estudio, sin ellos no hubiera sido posible.

Dra. Guillermina, gracias por abrirme las puertas a esta invaluable experiencia. Muchísimas gracias, por todo el apoyo que recibí, por su paciencia, confianza, conocimiento y valores que marcan en mi formación profesional y vida.

Dr. Jorge, Dra. Belén, Dra. Helena, Dr. Erick y Mtra. Lourdes, un agradecimiento especial, por ser mis guías y ejemplo a seguir, además de respeto y gratitud les tengo un enorme cariño.

A todos los doctores y maestros que compartieron su conocimiento y experiencia, gracias por su compañía en mi formación.

## **DEDICATORIA**

*A Dolly, mi madre, por su amor, apoyo, guía, confianza y ejemplo.  
Mamita, eres mi luz, sin ti, no sería la persona que soy.*

*A Julio, mi padre, por su apoyo, confianza y por demostrar que  
cuando uno quiere alcanzar un sueño, no existen obstáculos.*

*A mis hermanos, Alexander y Karen,  
por ser una parte importante de mi vida y felicidad.*

*A Carlos, por su amor, apoyo y compañía.*

*A mis queridos compañeros de la maestría, por compartir conmigo  
esta experiencia de crecimiento profesional y personal.  
Compañeros y amigos nunca los olvidaré.*

## RESUMEN

**Introducción.** Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), constituyen el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica; las neoplasias supratentoriales ocupan el segundo lugar en frecuencia de presentación con un 40.9 % del total de tumores del SNC y los tumores de tálamo, representan entre el uno y el 5% de todas las neoplasias cerebrales. En gran medida debido a la baja incidencia, existen pocas investigaciones sobre aspectos neuropsicológicos en niños o adolescentes con lesiones talámicas y menor cantidad aun estudios que describan las secuelas cognitivas derivadas de los tratamientos oncológicos. No obstante, algunas de las alteraciones cognitivas que se han descrito son una reducción global del coeficiente de inteligencia (CIT), déficits en atención, memoria, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas y una disminución en la velocidad de procesamiento cognitivo. **Objetivo:** Describir el funcionamiento cognitivo post-tratamiento oncológico (resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia) en adolescentes con tumores talámicos. **Material y método:** Se estudiaron tres casos de adolescentes con astrocitomas de tálamo, que recibieron tratamiento oncológico y que al momento de iniciar el estudio se encontraban en vigilancia por el servicio de oncología pediátrica. La evaluación neuropsicológica se realizó a través de la escala Wechsler de inteligencia para niños WISC-IV, Test de los Cinco Dígitos FDT, Test de la Figura Compleja de Rey, Test de Colores y Palabras STROOP, Test Torre de Londres, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil TAVECI. También se entrevistó a los padres y se hizo una extensa revisión del historial médico de cada uno de los participantes. El diseño fue no experimental, transversal descriptivo mediante estudios de caso múltiple. **Resultados.** Los tres casos de estudio tenían un coeficiente de inteligencia total (CIT) por debajo de lo normal, mostraron una inadecuada capacidad atencional (en el *span*, en la focalizada, la selectiva y la sostenida), deficiencias importantes en la memoria reciente caracterizadas por problemas de evocación. Respecto a las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la planeación, la inhibición y la metacognición se identificaron con un deficiente funcionamiento, al igual que la velocidad de procesamiento. En cuanto a los tratamientos, el caso sometido a cirugía y quimioterapia (QT), presentó el CIT más bajo (límitrofe) y deficiencias más severas con la memoria de trabajo; el caso tratado únicamente con cirugía, presentó mayores dificultades de visuoespacialidad, de visoconstrucción, así como, pobres habilidades de planeación y solución de problemas; el caso que recibió radioterapia (RT) y QT, exhibió profundas deficiencias de atención, memoria visual, control inhibitorio, velocidad de procesamiento, y problemas para respetar reglas y normas. **Conclusión.** La presencia de una neoplasia en el tálamo, así como, los tratamientos oncológicos, alteran la estructura cerebral y en consecuencia su función. El tamaño, ubicación y extensión de la neoplasia talámica, al igual, que los tipos y esquemas de tratamiento, determinan en gran medida la severidad de las deficiencias cognitivas. En nuestra investigación, los casos de estudio que recibieron QT y RT son los que mayores deficiencias cognitivas presentaron.

**Palabras Clave:** Astrocitomas talámicos, edad pediátrica, tratamiento oncológico, resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia, funciones cognitivas, evaluación neuropsicológica infantil.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	iii
Introducción.....	1
Capítulo 1. Tumores del Sistema Nervioso Central en Edad Pediátrica .....	5
1.1 Epidemiología.....	5
1.2 Etiopatogenia .....	8
1.3 Características Clínicas.....	9
1.4 Diagnóstico .....	11
1.5 Pronóstico de los Tumores Cerebrales Infantiles.....	12
Capítulo 2. Tumores de Tálamo en Edad Pediátrica .....	14
Capítulo 3. Tratamiento de los Tumores de Tálamo .....	19
3.1 Neurocirugía .....	19
3.2 Radioterapia.....	22
3.3 Quimioterapia .....	24
Capítulo 4. Tálamo .....	27
4.1 Tálamo Aspectos Anatómicos .....	27
4.2 Tálamo y Cognición.....	31
4.2.1 Atención .....	33
4.2.2 Lenguaje.....	35
4.2.3 Memoria .....	35
4.2.4 Funciones ejecutivas .....	37
Capítulo 5. Neuropsicología y Tumores del SNC .....	39
5.1 Síntomas Neuropsicológicos Asociados a la Formación de Tumores .....	39
Capítulo 6. Alteraciones Neuropsicológicas Debidas a los Tratamientos Oncológicos en Niños y Adolescentes con Tumores Supratentoriales.....	40
6.1 Radioterapia .....	44
6.2 Cirugía.....	46
6.3 Quimioterapia .....	47

Capítulo 7. Planteamiento del Problema y Justificación .....	49
7.1 Pregunta de Investigación .....	51
7.2 Objetivo General .....	52
Capítulo 8. Método .....	53
8.1 Muestra .....	53
8.2 Instrumentos .....	53
8.3 Procedimiento .....	57
8.4 Diseño de Investigación .....	58
8.5 Análisis de Datos .....	59
Capítulo 9. Resultados .....	60
9.1 Resultados por Caso .....	60
9.1.1 Caso 1 “Mónica” .....	60
9.1.1.1 Resultados de las pruebas neuropsicológicas .....	63
9.1.1.2 Conclusión diagnóstica .....	67
9.1.2 Caso 2 “Montserrat” .....	69
9.1.2.1 Resultados de las pruebas neuropsicológicas .....	71
9.1.2.2 Conclusión diagnóstica .....	77
9.1.3 Caso 3 “Ana” .....	79
9.1.3.1 Resultados de las pruebas neuropsicológicas .....	82
9.1.3.2 Conclusión diagnóstica .....	86
9.2 Análisis Comparativo de los Casos de Estudio .....	89
9.2.1 Antecedentes personales, historia médica, diagnóstico y tratamiento .....	89
9.2.2 Pruebas neuropsicológicas .....	92
Capítulo 10. Discusiones y Conclusiones .....	102
10.1 Discusiones .....	102
10.2 Conclusiones .....	109
Referencias .....	113

## **Introducción**

En la actualidad existe un creciente interés en los niños sobrevivientes al cáncer, ya que gracias a los nuevos avances médicos y tecnológicos, se han conseguido altas tasas de supervivencia, poniendo en evidencia las secuelas derivadas de la enfermedad y sus tratamientos, desconocidas previamente por la elevada mortalidad de la patología (Mostow, Byrne, Connelly & Mulvihill, 2000).

Las secuelas de la enfermedad y de los tratamientos no son únicamente físicos, sino también cognitivos, lo cual a largo plazo, dificulta que estos niños y adolescentes logren desarrollarse plenamente y tengan una adecuada calidad de vida.

En estudios neuropsicológicos, realizados con pacientes que sufrieron de tumores del sistema nervioso central (SNC) se encontró disminución del coeficiente de inteligencia total (CIT) en comparación con niños sanos (Palmer et al., 2002). Otros estudios reportan que las habilidades verbales, habilidades visoespaciales, atención, memoria, velocidad psicomotora, funcionamiento ejecutivo y aprendizaje, son las funciones cognitivas afectadas con mayor frecuencia en niños con neoplasias del SNC (Mabbott, Penkman, Witol, Strother & Bouffet, 2008).

Riva y Giorgi (2000), reportaron que la edad del niño al momento de recibir el diagnóstico, la localización de la neoplasia y el tipo de tratamiento recibido, son factores que determinan la magnitud de las deficiencias cognitivas que podrían presentar estos niños. En cuanto a lo anterior, Mulherm, Hancock, Fairclough y Kun (1992), reportaron que a menor edad, mayores alteraciones cognitivas fueron identificadas. Butler y Haser (2006), respecto a la localización de los tumores, señalaron que los niños con neoplasias supratentoriales presentaban puntuaciones más bajas en pruebas de inteligencia, en comparación con niños con tumores de fosa posterior. En cuanto a los tratamientos, Mulher y Palmer (2005), mencionaron que cada uno (quimioterapia, radioterapia, neurocirugía) trae consigo diversas alteraciones ya sean físicas y/o cognitivas.



Tradicionalmente, las estructuras sub-corticales (tálamo, ganglios basales y cerebelo) eran consideradas exclusivamente áreas de funcionamiento motor y sensitivo, descartando su implicación en procesos cognitivos. Extensos análisis anatómicos y fisiológicos de los circuitos neuronales de estas estructuras, sugieren que están convenientemente constituidas para participar en funciones motoras, cognitivas y en conductas complejas (Aglioti, 1997).

Los ganglios basales y el cerebelo están conectados vía el tálamo con áreas de alto orden cortical, por tal razón, actualmente las estructuras sub-corticales son consideradas como importantes componentes en el aprendizaje de nuevas y complejas conductas, así como, de conductas dirigidas a metas, emociones, planificación, motivación y diversos procesos cognitivos (Haber & Calzavara, 2009).

Los déficits cognitivos ocasionados por lesiones subcorticales, podrían explicarse casi por completo por una hipofunción y desconexión con áreas corticales (Kuroda, Houkin & Mitsumori, 1996).

Las neoplasias en el tálamo han sido escasamente estudiadas, ya que representan únicamente el 1 y el 5% de todos los tumores cerebrales, llegando a afectar en un 40% a la población pediátrica. En una investigación realizada por Padilla, Nicolovius y Blanch (2010), con relación a los déficits neuropsicológicos en niños con tumores talámicos, reportaron que las deficiencias cognitivas más frecuentes son de atención, memoria, lenguaje y de funcionamiento ejecutivo.

Los niños con gliomas de tálamo o hipotálamo con bajo grado de malignidad, suelen presentar altas tasas de supervivencia, pero se enfrentan frecuentemente a dificultades neurológicas, desequilibrios hormonales y problemas de comportamiento; mientras que los niños con tumores talámicos con un grado alto de malignidad, exhiben altas tasas de mortalidad, por lo cual los efectos tardíos de algunos tratamientos oncológicos aún no se han descrito (Siffer & Allen, 2000).

Históricamente los tumores talámicos han sido considerados como inoperables, debido a las estructuras vitales que lo rodean (cápsula interna y subtálamo) y por el alto riesgo de morbilidad postoperatoria. Debido a la escasa documentación existente sobre la resección de tumores talámicos, se desconocen los resultados postoperatorios con exactitud, así como sus índices de morbilidad (Albright, 2004).

Durante la última década, el interés por el uso de la quimioterapia (QT) en niños con tumores de bajo grado de malignidad y en tumores diencefálicos ha sido creciente, el gran entusiasmo se debe a los prometedores resultados obtenidos en niños, en especial con los menores de 5 años, por lo cual la QT es considerada como el tratamiento de primera elección para los tumores diencefálicos y lesiones quiasmáticas en edad pediátrica (Packer, 2000).

La radiación al diencefalo (hipotálamo y tálamo) puede generar una amplia variedad de déficits neurológicos y endocrinológicos, ya que la radiación ionizante directa e indirecta a través de la formación de radicales libres intracelulares produce daño al ácido desoxirribonucleico (ADN), por lo cual este tratamiento únicamente es recomendable en casos de tumores talámicos con elevados grados de malignidad que por sus bajos índices de supervivencia, actualmente se desconocen las secuelas cognitivas a largo plazo (Cohen & Duffner, 1994).

Existe poca información respecto al desempeño cognitivo de niños y adultos con algún tipo de lesión talámica en edad pediátrica. Los resultados publicados se caracterizan por describir las alteraciones cognitivas sin considerar la edad de los pacientes o el tipo de lesión talámica; esta escasa documentación podría deberse a la dificultad de abordar el estudio de una patología tan heterogénea como el cáncer y sus tratamientos, además de que el tálamo como estructura sub-cortical, durante muchos años fue relegada únicamente como parte de funciones motoras y sensitivas.

Si determinar los posibles déficits cognitivos de adolescentes con tumores en el SNC no es fácil, debido a la dificultad de estudiar una patología tan heterogénea, el intentar describir las alteraciones cognitivas en adolescentes post-tratamiento oncológico, por

astrocitomas talámicos podría parecer un planteamiento inabordable.

Debido a la baja frecuencia de presentación de los tumores talámicos en edad pediátrica y a su variabilidad en cuanto al tratamiento administrado en cada paciente, se consideró pertinente realizar un estudio transversal, descriptivo de casos múltiples. Para nuestro estudio se seleccionaron 3 adolescentes de sexo femenino de entre 13 y 15 años de edad, diagnosticadas con algún tipo de astrocitoma talámico que además hayan sido sometidas a tratamiento oncológico. Concretamente, lo que se pretende es describir el funcionamiento cognitivo post-tratamiento oncológico (resección quirúrgica, radioterapia y/o quimioterapia) de adolescentes con astrocitomas talámicos, mediante la aplicación de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, entrevista a los padres y una extensa revisión del historial clínico de cada uno de los sujetos participantes del estudio.

## **Capítulo 1. Tumores del Sistema Nervioso Central en Edad Pediátrica**

El cáncer es un crecimiento incontrolado de células en cualquier órgano o tejido, que se origina cuando un grupo de ellas escapa de los mecanismos normales de control de reproducción y diferenciación. Estas células cancerosas adquieren formas y tamaños anormales, ignoran los límites habituales en el cuerpo, destruyen las células vecinas y a la larga pueden extenderse a otros órganos y tejidos. La difusión tumoral se produce tanto localmente (invaden), como a distancia (metástasis). Esta diseminación se produce por tres vías fundamentales: por invasión directa de tejidos circundantes, por vía linfática (ganglios linfáticos locorreregionales) y por vía hematógena a otros órganos (López & Soto, 2008). Los tumores del SNC son un conjunto heterogéneo de neoplasias de diferente comportamiento histológico. Los tumores pediátricos del SNC se diferencian de los tumores del SNC de adultos considerablemente por histología y localización anatómica (Peris-Bonet et al., 2006).

En la primera mitad del siglo XX, la mayor parte de las publicaciones giraban en torno a cómo clasificar estos tumores; es de llamar la atención que, a la fecha muchas de estas clasificaciones aún son vigentes. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), modificada para pediatría, se basa en varios grados de conceptos histogenéticos y morfológicos considerados por el sistema de clasificación de Bailey y Cushing, la cual en la actualidad es la más adecuada (Tabla 1).

### **1.1 Epidemiología**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su reporte de cáncer del 2008, dio a conocer que las tasas de incidencia para la población infantil en las regiones de Europa, Norteamérica y otras regiones desarrolladas, están alrededor de 140 casos por millón de habitantes.

La mayoría de los casos de cáncer infantil (65%) se producen en América Latina, ya que cada año se diagnostican más de 27 000 casos en niños menores de 14 años y se estiman unas 10 000 muertes a causa de esta enfermedad.

**Tabla 1. Clasificación de tumores del SNC, adaptada para pacientes pediátricos (Rivera, 2007).**

	Células precursoras	Tumores
Tumores de la neuroglía	Astroцитos	- Astrocitoma fibrilar o difuso (Diferenciado, anaplásico, glioblastoma multiforme) - Astrocitoma protoplásmico - Xantastrocitoma pleomórfico - Astrocitoma subependimario de células gigantes
	Oligodendrocitos	
	Epéndimo	
	Glía precursora	
Neoplasias de los plexos coroideos	Epitelio de los plexos	- Papiloma de los plexos coroideos - Carcinoma de los plexos coroideos
Tumores neuronales y glioneuronales	Neuronas y glía	- Gangliocitoma y ganglioglioma - Neurocitoma central - Tumor neuroepitelial disembrionario
Tumores neuro-epiteliales indiferenciados	Tumores neuro-epiteliales primitivas indiferenciadas	- Meduloblastoma - Meduloepitelioma - Neuroblastoma - Ependimoblastoma - Tumor neuroéctodérmico primitivo
Tumores de la glándula pineal	Células pineales (neuronas modificadas)	- Pinealoblastoma - Pineocitoma
Tumores meningoteliales	Células meningoteliales	- Meningioma - Meningioma atípico y maligno
Tumores de la glándula hipófisis	Células de vainas nerviosas	- Neurilemoma (schwanoma) - Neurofibroma - Tumor de células granulares - Tumor maligno de vainas nerviosas
Otros	Células mesenquimales	-Lipoma/liposarcoma; tumores óseos y cartilaginosos; tumores fibroblásticos y fibrohistiocitarios; tumores vasculares; tumores miógenos. -Linfomas primarios del SNC, leucemia, plasmocitoma - Germinoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico y teratomas - Melanocitoma y melanomas - Hemangioblastoma - Carcinomas varios
	Células linfoides y hematopoyéticas	
	Células germinales secuestradas	
	Células melanicas	
Secundarios	Mestastásicos	

En México durante el periodo de 2005-2010, el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA), identificó a 3 569 pacientes menores de 20 años, con un predominio masculino del 54.9% del total de los casos. En cuanto a la edad, el 53.4% de los casos se ubicaban entre los 10 y 14 años (Sistema Nacional de Vigilancia y Epidemiología, 2011).

En un informe realizado por Fajardo-Gutiérrez et al. (2007) sobre la incidencia de cáncer en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se indicó

que de ser la décima tercera causa de muerte infantil en 1971, paso a ser la segunda causa de muerte en el 2000 y que en el periodo de 1996 a 2002, se registraron 2663 casos de cáncer en el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, el Hospital General del CMN La Raza y los restantes CMN de los estados de México.

El (RCNA) en México, refirió que durante el periodo de 2005-2010, los tipos de cáncer más frecuentes según sus características histológicas fueron: leucemias (30%), los linfomas y neoplasias reticuloendoteliales (17.1%) y los tumores del SNC (11.9%) (Tabla 2).

**Tabla 2. Casos de cáncer en menores de 20 años, según el tipo histológico del tumor. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005-2010**

Tipo histológico*	Casos	Porcentaje
I. Leucemia	691	30.0
II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	394	17.1
III. Tumores del SNC	274	11.9
IV. Tumores del Sistema Nervioso Simpático	79	3.4
V. Retinoblastoma	93	4.0
VI. Tumores renales	137	5.9
VII. Tumores hepáticos	40	1.7
VIII. Tumores óseos	189	8.2
IX. Sarcomas de tejidos blandos	158	6.9
X. Tumores de células germinales	161	7.0
XI. Carcinomas y otras neoplasias epiteliales	26	1.1
XII. Neoplasias inespecíficas	61	2.6
Subtotal	2,303	100.0
Sin diagnóstico	1,266	35.5
Total	3,569	100.0

\*Clasificación Internacional de Cáncer en la Niñez

Los tumores del SNC, representan del 15 al 20% de todas las neoplasias de la infancia y la adolescencia. En México la incidencia es de 2.5 casos por cada 100 mil niños por año (Rivera, 2006).

Existe mayor prevalencia del sexo masculino con un 54.0% en los tumores del SNC y se manifiesta con mayor frecuencia entre los 10 y 14 años de edad, representado al 61.7% de los casos, seguido del grupo de niños de 5 a 9 años con el 28.1%. Los padecimientos predominantes en la población de 10 a 14 años de edad, son los astrocitomas con el 28.1% de los casos, seguido de los tumores neuroectodérmicos primitivos con el 20.1% (Tabla 3).

**Tabla 3. Tipo de neoplasias del SNC, intraespinales e intracraneales en menores de 20 años según grupos de edad. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005 – 2010**

Tipos de neoplasias*	Grupos de edad					Total
	1	1-4	5-9	10-14	15-19	
Ependimoma			14	12	2	28
Astrocitoma		1	27	77	11	116
Neuroectodérmico primitivo	1	1	22	55	9	88
Otros gliomas			4	8		12
Neoplasias específicas		2	7	16	1	26
Neoplasias inespecíficas			3	1		4
Subtotal	1	4	77	169	23	274
Demás	1	52	581	1 057	323	2 029
Total	3	89	1 096	1 907	455	3 569

\*Clasificación Internacional de Cáncer en la Niñez

De acuerdo a la localización, existe predominio de los tumores infratentoriales (43.2%), seguido de los tumores supratentoriales (40.9%) (CENAVECE/DGE/RCNA, 2005-2010).

## 1.2 Etiopatogenia

El cáncer se produce por mutaciones de genes que regulan la proliferación y muerte celular. Las mutaciones genéticas pueden ocurrir dentro de la línea germinal o como mutaciones somáticas exclusivamente dentro de células tumorales. Sólo una pequeña fracción de niños con tumores cerebrales tiene mutaciones germinales adquiridas de sus padres o mutaciones nuevas. La causa de las mutaciones somáticas en la mayoría de los tumores cerebrales son desconocidas (Kerbel, 2008).

Existe evidencia de que el crecimiento y diseminación de una neoplasia depende de la angiogénesis (formación de nuevos capilares sanguíneos a partir del propio tumor lo que incrementa las posibilidades de incorporación de células neoplásicas a la circulación). Cada incremento sucesivo en el volumen del tumor es precedido por una fase de angiogénesis (Kerbel, 2008).

Un modelo actual de angiogénesis tumoral, sugiere que el proceso involucra el reclutamiento de las ramificaciones de vasos ya existentes e incorporación de progenitores

endoteliales dentro del lecho vascular en crecimiento. Los eventos incluidos en este proceso son la proliferación, migración, invasión de células endoteliales, organización de células endoteliales dentro de estructuras tubulares funcionales, maduración y regresión de vasos (Kerbel, 2008).

Se ha determinado la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de tumores del SNC, los más comunes asociados son los genéticos, ambientales e inmunológicos.

En cuanto a los factores genéticos, el 4% de los tumores cerebrales están vinculados a síndromes hereditarios o enfermedades genéticas multifactoriales. Los síndromes genéticos con mayor predisposición tumoral en el SNC son: Neurofibromatosis I y II, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel-Lindau, síndromes de poloposis familiar y síndrome carcinomatoso de células basales nevoides. La tasa para padecer un tumor cerebral entre familiares es del 2.55% y el sexo también es un factor de riesgo para padecer determinados tumores cerebrales (Martínez, García & Garaizar, 2008).

Los factores inmunológicos (inmunosupresión congénita o adquirida), suelen presentarse en individuos que serán sometidos a trasplante renal o en los que padecen de ataxia-telangiectasia; ambos casos poseen elevados riesgos de sufrir alteraciones inmunológicas, así como mayores riesgos de desarrollar algún tipo de neoplasias. Entre los factores de riesgo ambientales, se ha descrito que la exposición a hidrocarburos aromáticos, compuestos N-nitrosos, triazinas e hidracinas, podrían jugar un papel importante para el desarrollo de tumores del SNC. Una asociación menos documentada es el consumo durante el embarazo de barbitúricos, exposición prenatal a rayos X, trauma, infección y anestésicos (Gurney, Smith & Bunin, 2008).

### **1.3 Características Clínicas**

Un análisis de los síntomas tempranos de los tumores cerebrales infantiles, mostró que los tumores supratentoriales se presentan con vómito en el 46 % de los casos y con cefaleas en el 43% de los casos; mientras que los tumores infratentoriales debutan con dificultades para la coordinación en el 59 %, vómito 76% y cefalea 56 %.



Algunos signos y síntomas de los tumores cerebrales se encuentran relacionados con el grado de obstrucción de los conductos de drenaje del líquido cefalorraquídeo (aumento en la producción o bien disminución de la absorción), produciendo una elevación de la presión intracraneal. Este cuadro puede manifestarse con alteraciones del estado de alerta (somnolencia, irritabilidad), cambios conductuales y de personalidad, disminución en la ingesta de alimentos, cefalea, vómito, edema de papila, discromatopsia (pérdida de la visión de colores), pérdida progresiva de la visión y anorexia (Cohen, Friederich, Jaworski, Copeland & Pendergrass, 2006).

La cefalea es común en este tipo de padecimientos, la mayoría de los tumores se hacen clínicamente evidentes después de cuatro a seis semanas de iniciadas las cefaleas. La localización del tumor ayuda pero no es patognomónica; por ejemplo, un tumor localizado en cerebelo puede producir cefalea frontal u occipital (Wilne et al., 2007).

El síndrome central está presente, cuando hay afectación de ambos hemisferios o del diencéfalo, pudiendo presentarse de manera inicial agitación, ansiedad o delirio seguido de estupor, obnubilación y estado de coma. Es característica de estos pacientes, la presencia de respuestas oculomotoras, oculocefálicas y oculo vestibulares. Las crisis convulsivas focalizadas son raramente un signo inicial de una masa intracraneal, de hecho, ocurren sólo en el 10% de los casos y es infrecuente que un niño con epilepsia en cualquiera de sus variantes tenga como su agente causal una tumoración (Rivera, 2007).

El cuadro sindrómico de los tumores del SNC en edad pediátrica, puede incluir síndromes cerebelosos, neuropatías craneales, síndromes de herniación, signos de tractos largos como el piramidal (debilidad, hipertonia, hiperreflexia y reflejos anormales), sensitivos (superficial o profunda), extrapiramidal (corea, atetosis, distonía), además de alteraciones endocrinológicas (amenorrea, galactorrea, gigantismo, pubertad precoz, diabetes insípida, obesidad mórbida) (Cohen et al., 2006).

El diagnóstico clínico de tumores cerebrales en edad pediátrica debe llevarse a cabo a partir de antecedentes familiares o personales relacionados a tumores, considerando la

sintomatología asociada a la edad y a la localización anatómica (Wilne et al., 2007). García (2004), propuso una clasificación en función de la ubicación de los tumores y la sintomatología que pueden presentar los edad pediátrica e indicó que en la exploración física es fundamental tener cuidado al tratar de identificar los hallazgos clínicos y correlacionarlos con el sitio anatómico de la alteración (Tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación de tumores del SNC en cuanto a la localización y la sintomatología**

<b>Localización del tumor</b>	<b>Signos y síntomas</b>
Tumor de hemisferios cerebrales	Hipertensión endocraneal Hemianopsia Cambios de personalidad Crisis convulsivas Hemiparesia espástica Estereognosia Afasia
Tumor en el quiasma óptico o paraselar	Ceguera Síndrome diencefálico Amenorrea Alteración del apetito Hipotermia Nistagmos Hemianopsia Gigantismo Hidrocefalia Diplopía visión borrosa
Tumor en la glándula pineal	Síndrome de Parinaud Hipertensión endocraneal Hidrocefalia Tinnitus Precocidad sexual Temblor Retracción del parpado Síndrome diencefálico
Tumor en el alguno pontocerebeloso	Sordera unilateral Ausencia del reflejo corneal Ausencia de respuesta al calor
Tumor en el puente	Parálisis de pares craneales Nistagmus vertical Hemiparesia espástica Signos de afección cerebelosa

#### 1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de tumor cerebral en edad pediátrica usualmente es complejo en etapas tempranas, ya que muchos de los síntomas y signos son inespecíficos y pueden simular otras enfermedades. Uno de los principales problemas para el diagnóstico de los tumores cerebrales, es no contar con métodos efectivos de laboratorio que detecten el inicio de la enfermedad o su

recurrencia (Smith, Zurakowski, Saad, Scott & Moses, 2008). El método de detección temprana idóneo de tumores cerebrales es la exploración neurológica completa.

Existen procedimientos médicos de los cuales se hace uso para el diagnóstico de cáncer en edad pediátrica, siendo el estudio de imagen de resonancia magnética (RM) con gadolinio, el estudio inicial ideal para el diagnóstico de tumores cerebrales, además de que puede ser complementado con espectroscopía y perfusión, si existiera alguna duda diagnóstica. Varios estudios de imagen como la Resonancia Magnética Funcional (IRMf), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la magnetoencefalografía, han sido adaptados para crear mapas funcionales del cerebro que muestran la localización y dirección de las vías de la SB (Young, 2001).

La matriz de metaloproteinasa (MMP), ha sido implicada en el establecimiento y mantenimiento de la vasculatura que se requiere para la progresión tumoral y metástasis. En el SNC las MMPs están asociadas al desarrollo de tumores (Smith et al., 2008).

La biopsia es un procedimiento que tiene la finalidad de realizar el diagnóstico histológico de la lesión. La biopsia por estereotaxia, está indicada en tumores cerebrales profundos, en tumores con inaccesibilidad quirúrgica, en pacientes íntegros o pacientes clínicamente muy deteriorados. El diagnóstico de tumoración con esta técnica es acertado en el 99.23 % de los casos (Heper et al., 2005). El diagnóstico histopatológico de las neoplasias, se efectúan mediante el estudio de microscopía de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido (Rivera, 2006).

### **1.5 Pronóstico de los Tumores Cerebrales Infantiles**

El pronóstico de los tumores cerebrales infantiles depende de la evolución del padecimiento, así como de la comorbilidad asociada, la edad, la estirpe histológica, la extensión del tumor, el grado de resección y la respuesta al tratamiento (Diller et al., 2009)

Con el diagnóstico oportuno y tratamientos interdisciplinarios, el 53% de los niños con tumores cerebrales quedan libres de carga tumoral. El pronóstico puede variar al tomar en

cuenta otros aspectos como mortalidad quirúrgica, supervivencia general con el uso de radioterapia (RT), calidad de vida y coeficiente intelectual (Mariotto et al., 2009).

Los niños con Astrocitomas de bajo grado, tienen una sobrevida libre de enfermedad de 10 a 20 años, si se logra realizar una resección quirúrgica de más del 90% de la masa tumoral (Beebe et al., 2005).

Los sobrevivientes de cáncer en la niñez, a largo plazo pueden enfrentar situaciones como: muerte temprana, segundas neoplasias, disfunción orgánica, retraso del crecimiento y desarrollo de alteraciones motoras, cognitivas, psicológicas, laborales y sociales que impactan en la calidad de vida del individuo y la familia (Diller et al., 2009).

## Capítulo 2. Tumores de Tálamo en Edad Pediátrica

Existe escasa literatura sobre los tumores talámicos y menos aun en población pediátrica (Martínez-Lage, Pérez-Espejo, Esteban & Poza, 2002).

El tálamo es una estructura pequeña, representa menos del 2% del volumen del neuroeje. Los tumores de localización talámica se presentan únicamente entre el 1 y el 5% del conjunto de tumores supratentoriales y, en el 40% de los casos, afectan a la población pediátrica. La mayoría de estas neoplasias son de origen glial y por lo general se sitúan en uno o en ambos tálamos (Fernández et al., 2006).

Los tumores astrocitarios de bajo grado (astrocitomas pilocíticos, fibrilares) constituyen entre el 40 y el 60% de los casos de tumores talámicos y, los de mayor agresividad (astrocitomas anaplásicos y glioblastomas), el 20-40% restante. Otros tumores como los gangliogliomas, astroblastomas u oligodendrogliomas, aparecen de forma excepcional (Fernández et al., 2006).

Yasargil (1996), estudió 3 134 pacientes con tumores intracraneales, identificando únicamente 59 casos de tumores de tálamo (1,9%) y 19 de ganglios basales (0,6%). A pesar de no contar con clara información sobre la relación entre la edad del paciente y el grado histológico de los tumores, es frecuente encontrar tumores de bajo grado en niños más que en adultos; no obstante, se ha reportado una clara relación entre la progresión tumoral y la edad de los pacientes, lo cual es considerado como un factor pronóstico negativo importante (Partlow, Del Carpio-O, Melanson & Peters, 1992).

Respecto a la edad de presentación, en un estudio realizado por Beks, Bouma y Journée (1987), se reportó que 15 de los 27 pacientes con tumores talámicos eran menores de 20 años. Cheek y Taveras (1966), describieron una distribución bimodal por edades para los tumores talámicos, con dos picos de mayor incidencia, el primer pico se ubicó en las primeras décadas de vida y el segundo en la quinta y sexta década de vida.

Según Martínez-Lage et al. (2002), las neoplasias talámicas suelen variar importantemente respecto a la edad de inicio de su sintomatología, pueden presentarse a los 3 meses como a los 18 años, con un promedio de 8 años; respecto al género, reportaron una leve preponderancia masculina. Otros estudios (Hirano, Yokoyama, Nakayama, Nagata & Kuratsu, 2000), indicaron que las niñas exhiben con mayor frecuencia tumores en el tálamo con una relación de 1.8 a 1, mientras que en los adultos este predominio se inclina hacia al sexo masculino con una relación de 1.4 a 1.

Los síndromes descritos con mayor frecuencia y que están asociados a tumores que rodean el tálamo y a los ganglios basales son los síndromes neurocutáneos, tales como la neurofibromatosis 1 (NF-1) y la esclerosis tuberosa (Allen , 2000).

Los síntomas y signos atribuibles a los tumores talámicos, dependen del sitio de origen y extensión de la lesión. Las manifestaciones clínicas son el reflejo de la presión en el sistema ventricular, en los núcleos talámicos, en las fibras corticoespinales y en las fibras de la radiación óptica (Martínez-Lage et al., 2002). Las cefaleas, el edema papilar y la emesis, están presentes en aproximadamente dos tercios de los niños con tumores talámicos (intervalo 46-71%) y en muy pocos casos se reportaron estados de coma, a consecuencia de una descompensación aguda secundaria a una hidrocefalia preexistente.

Las características diagnósticas más frecuentes en niños con tumores talámicos son el aumento de la presión intracraneal, déficits motores, síndromes sensitivos, movimientos involuntarios y convulsiones. Los datos de hipertensión intracraneal derivada principalmente de hidrocefalia se reportan en más del 50% de los casos (Hirano et al., 2000).

Los síntomas motores dependen del origen y la dirección del crecimiento tumoral. Las paresias contralaterales en las extremidades se suscitan en el 62% de los tumores talámicos en la infancia y en la mayoría de los casos se acompañan de espasticidad en los miembros (Souweidane & Hoffman, 1996). Puget et al. (2007), reportaron que los movimientos extrapiramidales están presentes en el 29% de los pacientes pediátricos.

Los trastornos de movimiento involuntario son relacionados con la disfunción o lesión estructural de los ganglios basales, a consecuencia de la compresión de las vías neurales causadas por el tumor o por edema cerebral. Martínez-Lage et al. (2002), describieron que los movimientos involuntarios son más frecuentes (33%) en niños con tumores talámicos bilaterales y en aquellos que presentan tumores grandes (astrocitomas) y de bajo grado. Reardon et al. (1998), describieron que los movimientos involuntarios y los signos cerebelosos son frecuentes en edad pediátrica y se encuentran aproximadamente en el 20% y el 36% de los casos de pacientes con tumores talámicos bilaterales.

La incidencia de epilepsia en niños con tumores talámicos es 2,5% a 38%, con un promedio de 14.5% (Martínez-Lage et al., 2002). El tipo de convulsiones varía en presentación, se han descrito crisis parciales simples (convulsiones sensoriales), así como, crisis parciales complejas generalizadas. La patogénesis de las convulsiones en los tumores de tálamo no ha sido abordada en la mayoría de los estudios, aunque según Martínez-Lage et al. (2002) podrían deberse al daño neuronal, al edema cerebral o a las isquemias.

Otros autores como Souweidane y Hoffman (1996), consideran al núcleo ventrolateral del tálamo un importante sitio de relevo para muchas vías sensoriales, por lo cual los tumores que surgen en esta región y que se extiende lateralmente, generaran déficits sensoriales y presión de las fibras corticoespinales en la cápsula interna.

Respecto a los signos oculares, se han descrito frecuentemente pupilas poco reactivas en el mismo lado de la lesión, estrabismo divergente y parálisis del III nervio craneal. Estos signos son atribuibles al desplazamiento o invasión de la neoplasia a radiaciones ópticas, áreas retrolenticulares de la cápsula interna o al tegmento mesencefálico rostral. Debido a la compresión del tracto óptico, la hemianopsia suele presentarse frecuentemente.

En un estudio realizado por Cuccia y Monges (1997), respecto de la duración de los síntomas en población pediátrica, se reportó una menor duración en los gliomas malignos que en los tumores benignos y que los pacientes con aumento en la presión intracraneal (PIC),

exhiben una rápida evolución de la sintomatología, a diferencia de los que sufren déficits motores.

La mayoría de los tumores de tálamo son unilaterales y la presencia de neoplasias bilaterales es excepcional. Puget et al. (2007), realizaron una investigación en niños con tumores de tálamo, reportando que los tumores unilaterales representan el 78% del total de tumores de tálamo, son más comunes en niños y que por lo general se presentan en el tálamo izquierdo, los síntomas iniciales son el aumento de la presión intracraneal, déficits motores y en el 56% de los casos se presenta hidrocefalia.

Los tumores tálamopedunculares, exhiben la misma incidencia de presentación en ambos sexos, los síntomas iniciales más comunes son los déficits motores, déficits visuales e hidrocefalia, todos los niños con este tipo de tumor suelen requerir derivación del fluido cerebroespinal. Los tumores bilaterales, son más frecuentes en niñas y los síntomas habituales son, el aumento de la presión intracraneal, déficits motores, déficits visuales e hidrocefalia. Partlow et al. (1992), consideran que los síntomas de los tumores bilaterales, son el resultado de una disfunción del núcleo dorsomedial que recibe conexiones de la amígdala y de la corteza temporal.

El origen anatómico y la propagación de las neoplasias talámicas han sido relacionadas a diversos déficits sensitivos y cognitivos. El pedúnculo cerebral y las áreas capsulotalámicas son consideradas como los orígenes de la tumoración que al invadir el tálamo lateral o ventrolateral ocasionan de forma temprana síntomas sensitivos; en otros casos, los tumores que se originan intrínsecamente en el tálamo y en la glía subependimaria del tercer ventrículo, al expandirse lateralmente ocasionan deterioro cognitivo (Partlow et al., 1992).

Los métodos modernos de neuroimagen, permiten un diagnóstico precoz de la tumoración, viabilizando el tratamiento oncológico (Steiger, Götz, Schmid & Stummer, 2000). Estos métodos contribuyeron a una mejor comprensión de los patrones del crecimiento tumoral, permitiendo también, describir las vías de propagación de las neoplasias talámicas. Una de las vías de propagación se da a lo largo de las fibras de la SB; otra se realiza por



debajo del epéndimo ventricular; la tercera vía de propagación se efectúa a través del líquido cefalorraquídeo.

Estos patrones de propagación tumoral, se realizan tanto de forma vertical (con el tallo cerebral superior) como horizontalmente (vías ópticas o con el tálamo contralateral). El crecimiento tumoral suele causar la obstrucción del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales; si el crecimiento tumoral se proyecta hacia adelante, comprime y desplaza el núcleo caudado; si la propagación del tumor es antero lateral, invade a la cápsula interna o al núcleo lenticular; también pueden infiltrarse en las radiaciones ópticas, el tegmento mesencefálico y en las estructuras hipotalámicas (Souweidane & Hoffman, 1996).

En estudios por tomografía computarizada, los tumores talámicos se observan como masas isodensas en la sustancia gris, con un realce de contraste mínimo o nulo, por lo que pueden pasar desapercibidos en un primer momento; alrededor del 20% presenta calcificaciones y más del 50% cursan con dilatación ventricular (Martínez-Lage et al., 2002).

La RM constituye la prueba diagnóstica de primera elección; en secuencias T1 los tumores talámicos son isointensos o ligeramente hipointensos, mientras que en T2 muestran una hiper señal homogénea. La espectroscopia por RM muestra un descenso de N-acetil-aspartato y un pico de creatina-fosfocreatina (Hirano et al., 2000).

### **Capítulo 3. Tratamiento de los Tumores de Tálamo**

El tratamiento del cáncer es multidisciplinario, ya que participan diversas áreas como la neurocirugía, la RT y la quimioterapia, sin dejar a un lado el beneficio que otorga el manejo de la rehabilitación y el apoyo emocional, así como la participación del pediatra y el endocrinólogo (Rivera, 2007).

Un buen pronóstico de los tratamientos oncológicos en edad pediátrica está asociado por lo general con el sexo del paciente (para el sexo femenino se reportan mejores resultados), edad de diagnóstico (entre los 2 y 10 años), un bajo recuento de glóbulos blancos y una respuesta positiva al tratamiento. Los tratamientos del SNC han incluido la terapia de radiación craneal (TRC) y la QT intratecal, por lo general con metotrexato en monoterapia o combinado con otras drogas (Villarejo & Martínez-Lage, 2008).

Con el aumento de los índices de supervivencia, los tratamientos iniciales de niños con tumores cerebrales deben centrarse en la posibilidad de reducir al máximo las secuelas a largo plazo. Los niños con gliomas de tálamo o hipotálamo con bajo grado de malignidad, suelen presentar altas tasas de supervivencia pero se enfrentan frecuentemente a dificultades neurológicas, desequilibrios hormonales y problemas de comportamiento. Los niños con tumores talámicos con grado alto de malignidad, exhiben altas tasas de mortalidad, por lo cual, los efectos tardíos de algunos tratamientos como los de la RT aún no se han descrito (Siffert & Allen, 2000).

Una mejor comprensión de la QT y el desarrollo de nuevos agentes protectores, podrían aumentar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios del mismo, para así retrasar el uso de la RT en un mayor porcentaje de pacientes (Siffert & Allen, 2000).

#### **3.1 Neurocirugía**

La piedra angular del tratamiento de casi todos los tumores sólidos es la cirugía y sus principales objetivos son el diagnóstico histológico, reducir la mayor cantidad posible de masa tumoral sin dañar las funciones vitales o elocuentes y, si lo hubiera, disminuir los efectos

negativos de la hidrocefalia mediante la colocación de un sistema que derive el líquido cefalorraquídeo al abdomen (válvula de derivación ventriculoperitoneal) (Shalkow, Guzmán & Palacios, 2010).

Establecer un diagnóstico histopatológico, es obviamente importante para saber si es una tumoración de naturaleza benigna o maligna, lo cual es crucial para planear el tratamiento y además para considerar un pronóstico.

La reducción del efecto de masa y del volumen de la tumoración es vital, porque en un niño mayor de dos años de edad, el cráneo es una cavidad rígida donde no hay posibilidad de expansión y un crecimiento tumoral puede ser incompatible con la vida. Por otro lado, la resección quirúrgica completa de la tumoración puede por si sola llevar a la cura del paciente, como en el caso de los craneofaringiomas y de los astrocitomas de bajo grado en la fosa posterior (Rivera, 2007).

En muchos casos la extirpación total del tumor no es posible, ya que depende de muchos factores como la ubicación del tumor, la extensión de mismo, la edad, así como el estado general del paciente, entre otros. La extirpación total en los tumores malignos es el factor pronóstico más importante, por ejemplo, los tumores que se asientan en estructuras profundas como el tálamo o los ganglios basales en el hemisferio dominante o aquellos que se asientan en el tronco del encéfalo no pueden ser resecados de forma completa, sin riesgo importante de secuelas graves; sin embargo, aquellos que se asientan en la superficie, incluso en áreas importantes para el habla o motoras, pueden resecarse hoy en día con más facilidad con la ayuda de técnicas especiales. En el caso de los tumores malignos, la cirugía debe ser complementada con otros tratamientos (Villarejo & Martínez-Lage, 2008).

Históricamente los tumores talámicos han sido considerados como inoperables, debido a las estructuras vitales que lo rodean (cápsula interna y subtálamo) y por el alto riesgo de morbilidad postoperatoria. Sin embargo, gracias al avance de los estudios de imagen y la disponibilidad de una imagen guiada durante la cirugía, el procedimiento quirúrgico se considera el primer paso para tratar una neoplasia talámica.

Debido a la escasa documentación existente sobre la resección de tumores talámicos, se desconocen los resultados postoperatorios con exactitud, así como sus índices de morbilidad (Albright, 2004).

Albright (2004), realizó una investigación, buscando describir las ventajas y desventajas de la resección de tumores talámicos en edad pediátrica, reportando que los signos y síntomas comunes en estos niños son, el aumento de la presión intracraneal (resultado del crecimiento tumoral y la compresión intraventricular de las estructuras de la línea media) y los déficits motores (consecuencia de la compresión de la cápsula interna) que suelen mejorar después de la resección del tumor.

Algunos estudios reportan que la resección radical de los tumores talámicos se acompaña de altas tasas de complicaciones, por lo cual, se recomienda realizar la resección tumoral en varias cirugías, especialmente cuando el tejido funcional es invadido por el tumor o los límites de la neoplasia están poco definidos (Puget et al., 2007).

Albright (2004), describió que la resección de más del 90% de la neoplasia en pacientes con tumores de bajo grado de malignidad, se asociaba a elevadas tasas de supervivencia, a diferencia de los tumores con altos niveles de malignidad, en los que la cirugía no es recomendable y que mediante el uso de QT o RT se han reportado mayores posibilidades de supervivencia.

La resección de tumores talámicos, generalmente causa disfunción talámica temporal (problemas con la excitación, la entrada sensorial y el control motor). Lesiones circundantes a la cápsula interna suelen generar disfunción motora en el lado contralateral de la lesión. En ocasiones, los déficits del campo visual se presentan, debido a la lesión de las vías ópticas integradas a zonas posteriores del tálamo. Con la resección de tumores talámicos izquierdos, se han reportado afasias (Cohen & Duffner, 1994). Desde el punto de vista terapéutico, las limitaciones para la extirpación quirúrgica de los tumores talámicos vienen dadas por su localización; este impedimento para la cirugía conlleva a que la mayoría de los neurocirujanos

se limiten a la toma de biopsias para la confirmación histológica de la lesión, para continuar con el tratamiento oncológico oportuno (Martínez-Lage et al., 2002).

### **3.2 Radioterapia**

La RT y su aplicación en la infancia requiere de especial atención debido a sus potenciales efectos sobre el crecimiento, así como por el riesgo de segundos tumores a largo plazo (Fernández, Sevilla & Madero, 2004). La radiación genera una serie de respuestas cerebrales muy complejas que incluyen, el aumento de agentes oxidativos y de citocinas inflamatorias; también se ha descrito inhibición de la neurogénesis endógena y una alteración en la diferenciación de las células precursoras neurales, lo cual se asocia a cambios con la neurogénesis del hipocampo, uno de los mecanismos que subyacen al deterioro cognitivo progresivo (Munjal et al., 2009).

Cuanto más pequeño sea el niño al momento de la radiación, mayores serán las secuelas neuropsicológicas, endocrinológicas y esqueléticas. Hoy en día, se intenta no irradiar a niños por debajo de los tres años, siendo lo ideal retrasar la RT hasta los cinco años (Bernabeau et al., 2004).

El éxito de la RT estriba en lograr una muerte selectiva de las células tumorales; biológicamente la radiación ionizante interactúa de manera estrecha con el ADN celular, el cual es afectado directa e indirectamente después de la ionización intracelular, produciendo radicales libres o causando daño al ADN; sin embargo, la muerte celular rara vez se produce de inmediato, esto ocurre posteriormente, debido a una incapacidad celular de reparar el daño inducido por los radicales libres. De hecho, el daño celular se puede observar durante los siguientes intentos de duplicación de la célula tumoral, impidiendo la supervivencia del clon celular y eliminando el potencial de este para seguir creciendo y generar metástasis. Después de la exposición a las radiaciones ionizantes, hay un decremento exponencial en la supervivencia celular (Rivera, 2007).

La administración de la RT está en función del tipo de tumor y la edad del enfermo, por lo general se administra de forma fraccionada, en distintas sesiones durante un periodo de

tiempo variable que oscila entre 3 y 6 semanas en la mayoría de los casos, esto se conoce como fraccionamiento de la dosis; el fraccionamiento de la radiación, permite a las células normales reparar los daños sub-letales ocasionados por la radiación, sin permitir que lo hagan las tumorales, la acumulación de lesiones sub-letales en la célula neoplásica provoca un daño letal en ésta (Shalkow et al., 2010).

Los efectos de la RT sobre los tejidos normales con una elevada actividad proliferativa, como los epitelios y los precursores hematopoyéticos, manifiestan toxicidades tempranas; mientras que, los órganos con bajo índice de proliferación desarrollan efectos secundarios a largo plazo (Fernández et al., 2004). Se pueden distinguir tres tipos de efectos tisulares de la RT: los agudos, que se presentan durante o inmediatamente después del tratamiento, produciendo eritema, alopecia, náuseas, emesis e hiperpigmentación del órgano diana como de otros órganos; los sub-agudos se manifiestan en los primeros seis meses, siendo común la presencia del síndrome de post-radioterapia (somnolencia, cefalea, náuseas y emesis); los tardíos suelen manifestarse después de los seis meses y son las consecuencias más importantes sobre el SNC (alteraciones morfológicas como atrofas, calcificaciones, degeneración de la SB, cambios vasculares y necrosis), también se observan alteraciones funcionales como encefalopatías, deterioro neuropsicológico y déficits focales (Rivera, 2007).

El efecto más dramático de la RT, es la necrosis cerebral que aparece tardíamente por el efecto lascivo sobre las células gliales y sobre los capilares sanguíneos cerebrales, dando lugar al desarrollo de necrosis focales que pueden verse documentadas generalmente en estudios de RMN. La radiación al diencefalo (hipotálamo y tálamo), puede generar una amplia variedad de déficits neurológicos y endocrinológicos; la radiación ionizante directa e indirecta a través de la formación de radicales libres intracelulares produce daño al ADN (Cohen & Duffner, 1994).

En niños con tumores diencefálicos la dosis de RT empleada, por lo general es de 5,000-5,500 cGy. Las técnicas modernas han permitido disminuir la dispersión de la radiación, gracias al aumento de la precisión de los haces de RT, pero la dosis al diencefalo es la misma y el riesgo de sufrir lesiones neurológicas aún está presente (Valk & Dillon, 1991).

Los estudios de imagen de RM, permite identificar las lesiones ocasionadas en el SNC por la radiación. El daño parenquimatoso causado por la radiación en estudios de RM (secuencias potenciadas en T2), se exhiben con un aumento de intensidad en las áreas correspondientes a lesión de la SB; la radiación directa también provoca lesiones vasculares, que generan proliferación endotelial y un aumento de la síntesis de fibras de colágeno (Dowell & Copeland, 1987).

### 3.3 Quimioterapia

Durante muchos años se consideró que la QT, no era útil para tratar los tumores cerebrales, ya que se consideraba a la barrera hematoencefálica una limitante para el paso de fármacos antineoplásicos hacia el cerebro. Se estimó que sólo las nitrosoureas eran útiles para el tratamiento de los tumores cerebrales, debido a su liposolubilidad, su bajo peso molecular y su poca fijación a las proteínas plasmáticas.

Kovnar et al. (1990), describieron que quimioterapias como el cisplatino y el VP-16 son útiles para tratar a niños con neoplasias, cuando se administran antes de la RT o después de la cirugía; estos quimioterapias logran una mejor acción, debido a que la barrera hematoencefálica es disfuncional en el área circundante al tumor, lo cual permite el paso de estos fármacos al tejido tumoral, demostrando una reducción notable en el volumen tumoral post-quirúrgico.

El conocimiento de la cinética celular es básico para entender las actuales teorías de los mecanismos de acción de los modernos agentes quimioterapéuticos en los tumores cerebrales. Se estima que para tumores cerebrales primarios, un tumor de 100g es considerado como letal, 100 gramos equivalen a  $1 \times 10^{11}$  células. El promedio de un tumor cerebral que empieza a ser sintomático es de  $3$  a  $6 \times 10^{10}$  células (Rivera, 2007).

La resección total del tumor es pocas veces posible y en la mayoría de los casos quedan residuales posquirúrgicos de  $1$  a  $5 \times 10^9$  células. Las técnicas modernas de RT, pueden suprimir el tamaño de las células, dejando residuos que se cree pueden ser controladas por el sistema inmune. Las diferentes combinaciones posibles de quimioterápicos, su secuencia de

combinación, el uso previo, posterior o simultánea de la RT influye no sólo en la célula tumoral, sino también en las células normales de los diferentes órganos y sistemas (Tabla 5).

**Tabla 5. Agentes quimioterápicos más comunes y su toxicidad (Balis, Holcenberg & Poplack, 1989).**

Agente	Toxicidad
Adriamicina (B)	N/V (F), HL (F), orina roja/rosa (F), cardíaca (R).
Arabinosido de citosina (M)	N/V (F), somnolencia, letargia, malestar, temblor, mareos, paraplegia (R).
Cisplatino (A)	N/V (F), Ap (F), HL, oído, gusto, renal, neuropatía (R).
Ciclofosfamida (A)	N/V (F) HL (F), Ap (F), retención de agua, cardíaca (R).
5-fluorouracilo (M)	N/V, ligero HL, ataxia cerebelosa, tartamudeo, nistagmus, vértigo, somnolencia.
L-Asparaginasa	N/V, Ap (F), letargia (F), somnolencia, confusión, anomalías de conducta, encefalopatía (R).
Mtx (M)	N/V (F), Ap, HL, síndrome de disfunción motora, encefalopatía (R), renal, ictericia (R).
6-Mercaptopurina (M)	N/V, AP, ictericia.
Prednisona (E)	Alteración del humor y anomalías de conducta, psicosis (R), merma del crecimiento.
Vinblastina (PA)	HL, dolor de cabeza, depresión, síntomas neurológicos ligeros.
Vincristina (PA)	Neuropatía sensorial y motora periférica con debilidad muscular, temblores, ataxia, alucinaciones, depresión.

Abreviaciones: A-agente alquilante; M-antimetabolito; B-antibiótico; PA-alcaloides de la Vinca; E-otros agentes; N/V náuseas y vómitos; HL-pérdida de pelo; Ap-apetito; F- complicaciones frecuentes; R-complicación rara.

Actualmente, se dispone de varios esquemas para el manejo de los tumores cerebrales; para los astrocitomas de alto grado, se usan esquemas de nitrosoureas, carboplatino y etoposido; se observó también un aumento de la supervivencia de los pacientes, al incorporar la ifosfamida (Rivera, 2007).

En la actualidad, en un intento de aumentar la supervivencia de estos pacientes, se están realizando diversos estudios, con el uso de nuevas estrategias terapéuticas como inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales; sin embargo, es sin duda en los tumores cerebrales en lo que menos se ha avanzado, sobre todo si lo comparamos con logros obtenidos en otros tipos de cáncer en la edad pediátrica como en los linfomas y algunos tumores sólidos como en el tumor de Wilms y los sarcomas (Boskovitz et al., 2004)

Durante la última década, el interés por el uso de la QT en niños con tumores de bajo grado de malignidad y en tumores diencefálicos ha sido creciente. El gran entusiasmo se debe a los prometedores resultados obtenidos en niños, en especial con los menores de 5 años, por lo cual la QT es considerada como el tratamiento de primera elección para los tumores diencefálicos y lesiones quiasmáticas en edad pediátrica (Packer, 2000).



En algunos casos, la QT se ha utilizado para controlar la enfermedad a largo plazo y también ha permitido retrasar el uso de la radiación, pero no existe evidencia suficiente que lo considere como el tratamiento idóneo en neoplasias con bajo grado de malignidad (Packer et al., 1997). En niños muy pequeños que presentan tumores con elevados grados de malignidad, la QT ha demostrado ser mucho más eficaz que la radiación (Packer, 2000).

Gropman et al. (1998), realizaron una investigación en niños recién diagnosticados con gliomas progresivos de bajo grado y tratados con carboplatino y vincristina. En el estudio se concluyó que la edad al momento de iniciar el tratamiento fue un factor pronóstico significativo, ya que los niños menores de 5 años que recibieron el tratamiento, tres años después presentaron índices de supervivencia del 74 %, a diferencia de los niños con mayor edad, que tres años después de recibir el tratamiento, exhibieron un índice de supervivencia del 39%; también se reportó que el uso de la QT para tratar tumores talámicos durante la pubertad suele retrasar el crecimiento.

## Capítulo 4. Tálamo

### 4.1 Tálamo Aspectos Anatómicos

El tálamo ocupa aproximadamente el 80% de la región diencefálica medial, tiene forma ovalada, es una estructura par, sub-cortical, conformada de materia gris que compromete un conjunto de núcleos en el extremo dorsal del diencefalo. Está involucrado en el procesamiento o retransmisión sensorial y motora en el cerebro, así como, en el estado de alerta, conciencia, cognición y funciones emocionales. En el ser humano, cada tálamo mide cerca de 3 cm de largo y 1.5 cm de ancho en su punto amplio; tiene numerosas conexiones con el tallo cerebral, cerebelo, ganglios basales y la corteza. El Tálamo está atravesado por una banda de fibras mielínicas, de la lámina medular interna que corre a lo largo de la extensión rostrocaudal del mismo. La lámina medular interna separa a los núcleos mediales de los laterales y se divide en dos porciones rostrales y caudales para incluir a los grupos anteriores e intralaminares (Bartolomé & Fernández, 2004; Afifi & Bergman 2006) (Figura 1).

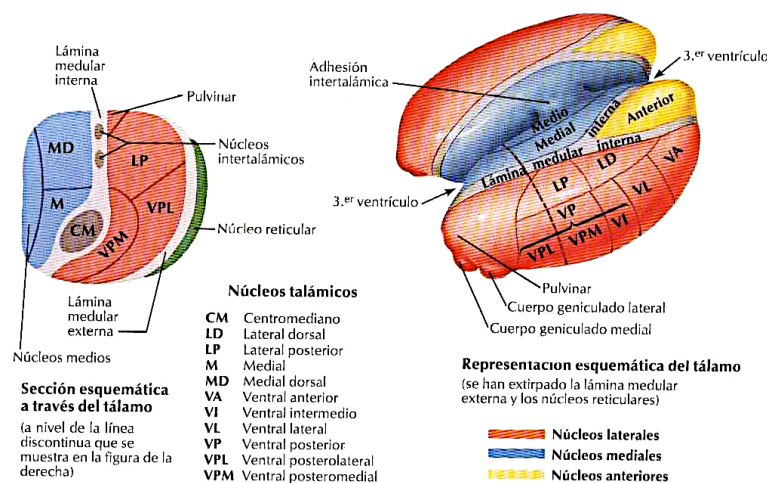
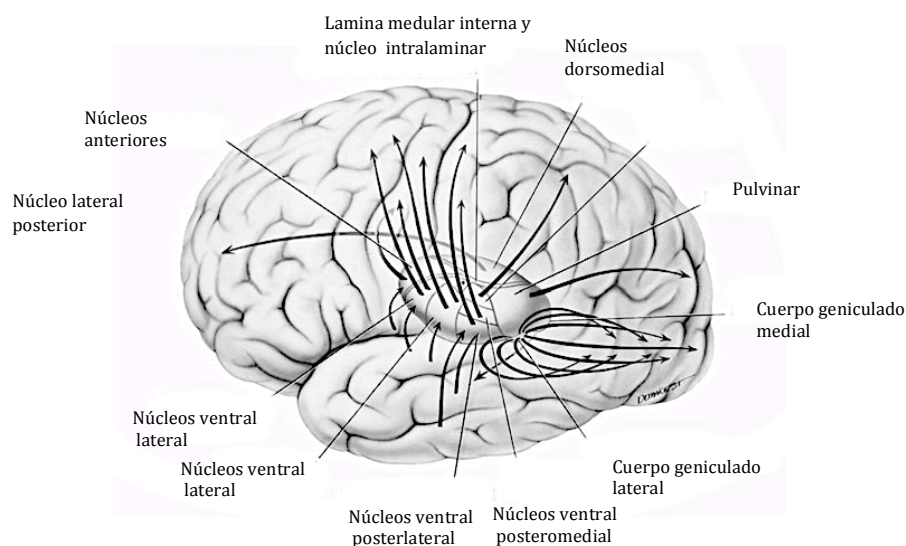


Figura 1. El Tálamo y sus núcleos (Netter, 2011).

Desde un punto de vista funcional, en el tálamo existen dos tipos de neuronas: las neuronas principales o de proyección (transmiten información fuera del tálamo) que representan cerca del 75% de la población neuronal total y las Interneuronas locales o de circuitos locales, que pueden recibir información de las mismas fuentes que las neuronas

principales, pero sólo entran en contacto con células talámicas que participan en la misma etapa de procesamiento, constituyen alrededor del 25% (Bartolomé & Fernandez, 2004).

La corteza cerebral y los núcleos talámicos poseen importantes y reciprocas conexiones; casi todas las señales que recibe la corteza cerebral, son derivadas de los núcleos del tálamo, a excepción de las vías del sistema olfatorio y de las vías modulatorias extratálamicas. Existen pocos núcleos talámicos que se interconectan y se ha descrito que los núcleos intralaminares y el núcleo reticular, son los únicos que presentan conexiones reciprocas (Strominger, Demarest & Laemle, 2012) (Figura 2).



**Figura 2. Núcleos talámicos y sus proyecciones (Strominger et al., 2012).**

Los grupos nucleares talámicos, están agrupados en cuatro grupos anatomofuncionales: los grupos nucleares anteriores, mediales, ventrolaterales y posteriores.

Los grupos nucleares, se proyectan a regiones específicas de la corteza cerebral y son considerados como núcleos de relevo, ya que por su estrecha relación con regiones particulares del cerebro, los núcleos del tálamo podrían ser áreas de retransmisión de información desde las vías sensoriales subcorticales hasta áreas de la corteza o desde alguna área de la corteza a otra (Sherman, 2007).

Los grupos nucleares anteriores (principal anterior y anterodorsal), tienen conexiones con el hipotálamo, la corteza cerebral, el giro del cíngulo y reciben aferencias del hipocampo y del fornix. Los núcleos mamilares se proyectan a estos núcleos y se proyectan al cíngulo anterior o a la corteza lo cual explica su importante función con la memoria, la corteza pre-frontal y el funcionamiento emocional. Este grupo nuclear es parte del sistema límbico y está relacionado con conductas emocionales y mecanismos de memoria. Un daño discreto en el tracto mamilotalámico, suele acompañarse de déficit de un tipo específico de memoria episódica a largo plazo con conservación relativa de la memoria a corto plazo y la capacidad intelectual (Afifi & Bergman, 2006; Strominger et al., 2012).

Los grupos mediales, incluyen al núcleo dorsomedial que es el más desarrollado en los seres humanos y se desarrolla en paralelo a la corteza pre-frontal (áreas 9, 10, 11 y 12), se conecta con ella a través del pedúnculo talámico anterior y los campos oculares frontales. Recibe aferencias de la neocorteza temporal, el núcleo amigdalóide, la parte reticular de la sustancia negra y núcleos talámicos circundantes. El grupo nuclear dorsomedial, pertenece al sistema neural relacionado con conductas afectivas, con la toma de decisiones, juicio, memoria e integración de la actividad somática y visceral; lesiones bilaterales en este núcleo generan el síndrome de pérdida de activación personal, apatía, indiferencia y escasa motivación. La conexión de este núcleo y la corteza pre-frontal se suele interrumpir de forma quirúrgica, para aliviar la ansiedad y trastornos psiquiátricos (lobotomía) (Afifi & Bergman, 2006; Strominger et al., 2012).

El grupo de núcleos ventrales, incluyen a los núcleos dorsales y ventrales. Los núcleos dorsales (lateral dorsal, lateral posterior y pulvinar) funcionalmente pertenecen a los grupos anteriores, con los que forman el tálamo límbico; el pulvinar tiene conexiones con el cuerpo geniculado lateral y con áreas de asociación de la corteza parietal, temporal y occipital; reciben aferencias de áreas pretectoriales y de los colículos superiores. Los núcleos ventrales (anterior, lateral y posterior) reciben fibras de varios orígenes como el globo pálido, la parte reticular de la sustancia negra; las aferencias son inhibitorias GABAérgicas y las aferencias de la corteza cerebral son excitatorias. Los núcleos anteriores y laterales, forman el conjunto tálamo motor. Los núcleos ventrales posteriores, reciben tractos ascendentes largos que llevan

información en modalidades sensoriales. El pulvinar interviene en la atención visual selectiva y mecanismos del habla, su estimulación en el hemisferio dominante produce anomia; las lesiones en el núcleo pulvinar, son tratamientos eficaces contra el dolor refractario (Strominger et al., 2012).

El núcleo ventral anterior, es una estación de relevo para las vías motoras de los ganglios basales o de la corteza cerebral, ya que participa en la regulación de los movimientos; se lesiona esta área para aliviar movimientos, en especial los de la enfermedad de Parkinson. Los núcleos ventrales laterales, participan en la decodificación de estímulos sensoriales (información espacial y movimientos dirigidos); se lesiona esta área para evitar movimientos de temblor (Afifi & Bergman 2006; Strominger et al., 2012).

El grupo posterior, recibe aferencias de todos los tractos somáticos ascendentes, de las vías auditivas y también se cree que de las visuales; tiene eferencias a la corteza de asociación en los lóbulos parietales, temporales, occipitales y es considerado como un centro de convergencia para diversas modalidades sensoriales. Este núcleo incluye a los grupos geniculados; el geniculado lateral, proyecta información visual desde la retina a la corteza visual primaria, el núcleo geniculado medial proyecta información desde el tallo cerebral a la corteza temporal superior y el pulvinar que proyecta información desde el tallo cerebral hasta áreas asociativas de la corteza temporal, parietal y occipital (Afifi & Bergman, 2006)

Áreas corticales que reciben información desde los núcleos de relevo regresan sus proyecciones al mismo núcleo, por lo general mediante los circuitos córtico-basales o ganglio-talámico-cortical (Haber & Calzavara, 2009). El tálamo es una parte integral del procesamiento sensorial e integración cortical de funciones sensoriomotoras y cognitivas (Briggs & Ursey, 2008; Sherman 2005).

Los núcleos de relevo no específicos, son grupos celulares del tálamo con proyecciones difusas, estos son los núcleos intralaminares y los núcleos de la línea media. Estos núcleos son importantes para los estados de alerta y una amplia activación cortical (Schiff, 2008). Los núcleos de la línea media, están involucrados con la emoción, la memoria y funciones

autónomas por su conexión con los ganglios basales; los núcleos intralaminares participan en mecanismos de control motor y en el reconocimiento de experiencias sensoriales dolorosas.

Los infartos hemorrágicos en el núcleo geniculado medial, generan ilusiones auditivas como hiperacusia, palinacusia y extinción completa de la aferencias del lado contralateral; participa con el análisis espectral del sonido, reconocimiento del patrón del sonido, memoria auditiva y localización del sonido en el espacio, también se encarga de igualar información auditiva con otras modalidades. Los núcleos reticulares del tálamo, están implicados en la modulación inhibitoria y la regulación de otros núcleos del tálamo.

## **4.2 Tálamo y Cognición**

La corteza cerebral ha sido tradicionalmente considerada como la base neural de la cognición humana. Estudios comparativos recientes sugieren un posible papel de las estructuras sub-corticales como el tálamo, ganglios basales y cerebelo en procesos cognitivos que clásicamente eran considerados como áreas de funcionamiento motor y sensitivo (Aglioti, 1997).

Un aspecto importante a considerar es, si los procesos neuronales que se realizan en las estructuras sub-corticales son meramente una transmisión de información desde y hacia la corteza, si ese fuera el caso, pocas funciones cognitivas podrían ser atribuidas a estructuras sub-corticales, sin embargo, existen razones para considerar que el procesamiento neuronal en estructuras subcorticales, tales como el tálamo y los ganglios basales, muestran altos niveles de complejidad (Aglioti, 1997). Extensos análisis anatómicos y fisiológicos de los circuitos neuronales subcorticales, sugieren que están convenientemente estructurados para participar en funciones motoras, cognitivas y en conductas complejas. Recientes estudios anatómicos demostraron que los ganglios basales y el cerebelo, no envían únicamente proyecciones a áreas pre-motoras y motoras, sino también conectan mediante el tálamo áreas de alto orden cortical. Asimismo, numerosos reportes relacionan deficiencias cognitivas y conductuales con lesiones sub-corticales (Aglioti, 1997). Las estructuras sub-corticales, actualmente son consideradas como importantes componentes en el aprendizaje de nuevas y complejas

conductas, así como de conductas dirigidas a metas, emociones, planificación, motivación y diversos procesos cognitivos (Haber & Calzavara, 2009).

Los déficits cognitivos ocasionados por lesiones subcorticales podrían explicarse casi por completo por una hipofunción y desconexión de áreas corticales. De tal forma, existen hipótesis basadas en dos líneas de evidencia: la primera sugiere una relación entre lesiones sub-corticales y lesiones en la SB periventricular, afectan el funcionamiento cognitivo; la segunda hipótesis reporta que gracias a estudios de fluido cerebral sanguíneo se considera que tanto áreas corticales y cerebelosas presentan una hipoperfusión en pacientes con lesiones subcorticales. Por otra parte, después de sufrir un infarto pontino se han descrito hipoperfusiones ipsilaterales de la corteza cerebral y de tálamo (Kuroda et al., 1996).

El tálamo tiene un papel mucho más complejo, dinámico y activo en el procesamiento de la información hacia la corteza. La función cortical se debe considerar en forma integrada y bidireccional con el tálamo y, consecuentemente, resulta más conveniente analizar bucles funcionales que seguir pensando en un procesamiento lineal y jerárquico desde los receptores periféricos hasta la corteza (Pergola et al., 2012).

Los núcleos talámicos se clasifican por sus aferencias y eferencias (Bartolomé & Fernández, 2004):

Núcleos de primer orden: Reciben aferencias de la periferia sensorial o de centros cerebrales inferiores, que luego serán enviados a la corteza (vías corticopetales).

Núcleos de orden superior: Sirven de enlace entre las conexiones cortico-talamo-corticales. Reciben mensajes del procesamiento cortical a través de las vías descendentes de la capa V de la corteza cerebral. Presentan una mayor actividad en ráfaga.

Núcleos mixtos. Es una mezcla de circuitos de primer orden y orden superior; los núcleos intralaminares pertenecen a este grupo que reciben aferencias del sistema anterolateral y otras aferencias de la corteza motora y que envían eferencias a la corteza y al estriado.

Existen tres regiones importantes en la corteza asociativa, la parieto-temporo-occipital, prefrontal y límbica, hacia las cuales se proyectan diferentes núcleos talámicos. El tálamo

regula las funciones de la corteza asociativa y es importante en funciones como el lenguaje, el habla y procesos cognitivos mediados por la corteza.

La corteza parietotemporooccipital (áreas 39 y 40) recibe información del pulvinar y están relacionadas con las funciones perceptivas, visuales y de lectura. La corteza asociativa prefrontal que recibe fibras de proyección del núcleo dorsomedial del tálamo, es una estructura importante para la planificación de la conducta, los movimientos, la cognición, el aprendizaje, la memoria y el pensamiento. En estudios realizados en monos sometidos a una ablación del núcleo dorsomedial y la región magno-celular, se encontró que lesiones en esta zona talámica provocan trastornos de memoria, debidos principalmente a la interrupción entre este núcleo y el córtex prefrontal (Gaffan & Parker, 2000).

La corteza límbica, vinculada con el aprendizaje, la memoria y la emoción, recibe importantes eferencias del núcleo anterior talámico.

#### **4.2.1 Atención**

La participación del tálamo y de la formación reticular en la regulación del nivel de arousal, se puso de manifiesto en la primera mitad del siglo XX con los trabajos pioneros de Morison y Dempsey (1942), Moruzzi y Magoun (1948), Jasper (1949).

Los núcleos intralaminares están relacionados con la excitabilidad general de la corteza cerebral, al transmitir información procedente de la formación reticular mesencefálica a múltiples áreas corticales y al cuerpo estriado, desempeñan un papel importante en el control del sueño y la vigilia. La estimulación eléctrica de estos núcleos provoca una activación generalizada de la corteza cerebral, misma que forma parte del sustrato anatómico del sistema reticular activador ascendente y, por tanto, de los mecanismos del sueño y la vigilia (Bartolomé & Fernández, 2004).

Los núcleos de la línea media parecen ser el lugar por el cual el tálamo, junto con la formación reticular, controlan las señales que acceden a la corteza cerebral. Los trabajos



realizados en este campo, indican que el tálamo regula el grado de arousal cortical a través de las conexiones talamocorticales que se originan en los núcleos dorsomediales, intralaminares y los núcleos de la línea media a través de interacciones intratalámicas con los núcleos reticulares. Se ha mostrado que las neuronas GABAérgicas de los núcleos reticulares, controlan la actividad de las neuronas talamocorticales y así, modulan la actividad cortical. En estudios realizados en seres humanos con técnicas de neuroimagen funcional se ha observado que existen variaciones en el flujo sanguíneo talámico en función del grado de conciencia.

Diferentes aspectos de la atención pueden ser atribuibles a la corteza pre-límbica y al núcleo dorsomedial del tálamo (se ha reportado heminegligencia después de sufrir alguna lesión en el núcleo dorsomedial). Los infartos talámicos se han descrito como causantes de negligencia y déficit atencional del espacio extra-personal contralaterales a la lesión (Chudasama & Muir, 2001). Asimismo, las lesiones talámicas bilaterales son reportadas como causantes de estados de coma.

Padilla et al. (2010), realizaron un estudio con el uso de PET en el cual sometieron a varios sujetos a tareas con niveles elevados de concentración, los resultados revelaron que a mayor demanda atencional, los núcleos intralaminares del tálamo exhibían mayor actividad. Asimismo, describieron que las conexiones existentes entre los núcleos intralaminares posteriores y la corteza cingulada anterior podrían estar implicados en la generación y mantenimiento de los estados de alerta y atención (Padilla et al., 2010).

Respecto a los núcleos intralaminares, su lesión también está vinculada con déficits de memoria, distractibilidad, disminución de la concentración y con trastornos de negligencia visual contralateral.

Investigaciones realizadas con animales, sugieren que el pulvinar está importantemente involucrado en el proceso atencional (Robinson & Petersen, 1992).

### **4.2.2 Lenguaje**

Penfield y Roberts (1959), fueron los primeros en proponer la importancia del tálamo y sus extensas proyecciones corticales con las funciones lingüísticas.

Estructuras del tálamo como el pulvinar, el grupo nuclear lateral (ventroposterolateral y ventroposteromedial) y el grupo nuclear anterior, asumen una importante función con el lenguaje; también se ha descrito que las conexiones entre el pulvinar y la corteza cerebral, son importantes para el lenguaje y el pensamiento simbólico (Bartolomé & Fernández, 2004). Las lesiones en el núcleo anterior o en el pulvinar pueden causar anomia, parafasias semánticas y errores sintácticos.

Existe evidencia electrofisiológica sobre la participación del tálamo en los aspectos motores del lenguaje. Mateer (1978), reportó un incremento en la duración de la respuesta verbal después de estimular el tálamo izquierdo, dando como resultado una mala pronunciación de las palabras y cambios articulatorios. Posteriormente Bhatnagar y Andy (1989), observaron espasmos motores articulatorios tras la estimulación del núcleo centromediano izquierdo del tálamo. Johnson y Ojemann (2000), señalan que la zona ventrolateral del tálamo izquierdo (especialmente la parte central) participa en la integración de los mecanismos motores del habla, entre ellos la respiración, ya que tras la estimulación de esta zona talámica se observó inhibición en la respiración, enlentecimiento del habla y perseveraciones.

### **4.2.3 Memoria**

La participación del tálamo en la memoria se puso de manifiesto gracias a los estudios electrofisiológicos realizados por Ojemann (1977), quien mediante la estimulación al núcleo ventrolateral del tálamo, describió importantes alteraciones con la memoria verbal y con la memoria de corto plazo.

Butter y Stuss (1989), describieron que las lesiones focales de tálamo específicamente en el núcleo dorsomedial, provocaban déficits de memoria. También reportaron que estos

núcleos estaban vinculados con la amnesia diencefálica (considerada como la expresión patológica de la desconexión talámica mesiotemporal).

En una extensa revisión realizada por Van der Werf et al. (2003), sobre los déficits neuropsicológicos tras infartos talámicos, se describió que existe escasa evidencia para establecer la relación del núcleo dorsomedial del tálamo con problemas de memoria tras sufrir lesiones diencefálicas. Estos autores concluyeron que los déficits de memoria compatibles con un ‘síndrome amnésico’ dependen de la integridad del tracto mamilotalámico.

El tálamo, es conocido como parte de la red de memoria mesiotemporal y se le vinculaba únicamente con la memoria explícita. Estudios realizados por Bentivoglio, Aggleton y Mishkin (1997), indicaron que los núcleos talámicos ventrales, anteriores e intralaminares, tienen importantes conexiones con el estriado, desempeñando una función relevante con el aprendizaje implícito y la memoria (adquisición de hábitos) (Aglioti, 1997).

Bentivoglio et al. (1997), en una investigación sobre déficits de memoria después de una lesión focal de tálamo, reportaron que las disfunciones del tálamo medial (núcleo dorsomedial) eran los responsables de los déficits de memoria. Otras investigaciones consideran que las lesiones mesiales diencefálicas bilaterales, provocan dificultades de aprendizaje y problemas con la retención de información (verbal y no verbal) y que lesiones unilaterales de tálamo, suelen presentar una especialización hemisférica que se extiende hasta estructuras diencefálicas.

Los núcleos talámicos anteriores de la línea media, los dorsomediales y los núcleos intralaminares son descritos como núcleos importantes en los procesos de memoria; estos núcleos también fueron relacionados con la memoria anterógrada, pero no existe evidencia concluyente sobre cuál de estas estructuras es crucial para su buen funcionamiento (Bentivoglio et al., 1997). Los núcleos intralaminares permiten la salida de trazos mnésicos ya memorizados, es decir, el proceso de activación. Existen teorías que comprometen a los núcleos dorsomediales anterior y a los núcleos intralaminares como responsables de problemas con la memoria tras sufrir una lesión (Bartolomé & Fernández, 2004).

La relación funcional de los núcleos intralaminares, en especial los núcleos intralaminares posteriores (ILp) con la actividad cortical y el procesamiento sensorial de estímulos con valor atencional, podrían explicar la participación del núcleo parafascicular (PF) o del núcleo centromediano parafascicular del tálamo (CM-PF) en procesos de aprendizaje y memoria (Fuster, 2010).

En un estudio realizado por Padilla et al. (2010), en animales con lesiones en los núcleos ILp, se reportaron déficits de aprendizaje en una gran variedad de tareas de memoria implícita. Algunos déficits de memoria, que aparecen tras sufrir una lesión talámica, son similares a los observados en lesiones del lóbulo temporal medial, que se manifiesta con déficits en la codificación de nueva información, resultando en una alteración de la memoria anterógrada, mientras que la memoria a corto plazo permanece intacta (Celerier, Ognard, Decorte & Beracochea, 2000).

Estudios realizados en monos, identificaron que la parte magno-celular del núcleo dorsomedial desempeña una función importante en la memoria, y que una lesión en esta zona altera su funcionamiento normal, lo cual también es atribuible a la desconexión con el córtex prefrontal. Sin embargo y, a pesar de estos resultados, aún existe controversia sobre si las lesiones en el dorsomedial pueden causar déficit de memoria (Gaffan & Parker, 2000).

Celerier et al. (2000), causaron lesiones del núcleo anterior del tálamo en ratones y reportaron deficiencias en tareas de memoria, también describieron que este grupo nuclear, está relacionado con los procesos asociativos de la información (unimodal y polimodal) y con el mantenimiento de la información en el tiempo, independientemente de su naturaleza. Los núcleos dorsomediales del tálamo están implicados en los procesos de organización temporal de la memoria (recuerdos recientes y antiguos) (Bartolomé & Fernández, 2004).

#### **4.2.4 Funciones ejecutivas**

Estudios neuropsicológicos, electrofisiológicos y de imagen efectuados en humanos, así como estudios neuropsicológicos realizados en monos, sugieren una posible función de los núcleos paramediales y centrales del tálamo en el funcionamiento ejecutivo. Deficiencias en

las funciones ejecutivas se han reportado con lesiones que afectan a los núcleos anteriores y laterales del tálamo (Lieberman, Ploner, Kraft, Kopp & Ostendorf, 2011).

Alteraciones en las funciones ejecutivas, en la atención, la iniciativa, la inhibición y la organización temporal de la conducta, se han descrito tras sufrir alguna lesión en el tálamo, funciones también relacionadas al córtex prefrontal. Se ha propuesto que los núcleos talámicos implicados en la función ejecutiva, incluyen al dorsomedial, los intralaminares y los núcleos de la línea media. Bartolomé y Fernández (2004), describieron que algunos pacientes muestran un deterioro en el funcionamiento ejecutivo tras un infarto selectivo del núcleo dorsomedial y lesiones en los núcleos intralaminares y en partes circundantes a los núcleos de la línea media.

Mennemeier, Fennell, Valenstein y Heilman (1992), reportaron que pacientes con lesiones talámicas, pueden presentar dificultad para utilizar estrategias de memoria, lo cual se debe a una interrupción entre el núcleo dorsomedial y el córtex prefrontal, más que a un defecto con la codificación de la información. Sin embargo, existen datos de la aparición de deterioros similares en el funcionamiento ejecutivo, después de infartos talámicos que no implican al núcleo dorsomedial.

Los síntomas frontales, generalmente se presentan en combinación con alteraciones de los núcleos medios del tálamo, manifestándose como amnesias anterógradas. Los problemas conductuales o disejecutivos pueden revelarse en ausencia de problemas de memoria (Bogousslavsky et al., 1991).

La lámina medular interna y los núcleos de la línea media, al parecer están involucrados con el control ejecutivo. Van der Werf, Witter, Uylings y Jolles (2000), señalaron, que un inadecuado desempeño de las funciones ejecutivas no se debía a la lesión de un único núcleo talámico, sino que el daño en cada uno de los núcleos medios, núcleos dorsales y los núcleos de la lámina interna, dan como resultado una infartación talámica, que podría ocasionar disfunciones ejecutivas.

## Capítulo 5. Neuropsicología y Tumores del SNC

### 5.1 Síntomas Neuropsicológicos Asociados a la Formación de Tumores

Los tumores pueden causar una amplia sintomatología dependiendo de su tamaño, tipo y localización. Así, se pueden observar alteraciones específicas asociadas a una región del cerebro o se pueden presentar alteraciones más inespecíficas asociadas al aumento de la presión intracraneal por el crecimiento del tumor, el edema y el efecto de masa. Los síntomas del tumor dependen más de la velocidad del desarrollo y de la localización del tumor que del tipo de tumor *per se* (Joseph, 1990).

Entre las alteraciones neuropsicológicas más frecuentes se puede observar apatía, depresión, lentitud en el procesamiento de la información, pérdida de la capacidad para mantener la atención durante largos periodos, agitación, confusión, trastornos mnésicos, alteraciones de los ritmos vigilia-sueño y del apetito. Estas alteraciones pueden ser los síntomas iniciales, e incluso únicos durante un tiempo, sobre todo en pacientes con neoplasias de línea media (cuerpo calloso, tercer ventrículo) o localizadas en los lóbulos temporales y frontales (Ruiz & Porta-Estessam, 2007).

Progresivamente puede aparecer una pérdida de interés por las actividades de la vida diaria, irritabilidad, labilidad emocional, inercia, apatía, baja capacidad para supervisar la propia conducta y una serie de dificultades de memoria. Cuanto más crece la masa tumoral, las alteraciones de conciencia, cognición y del funcionamiento neurológico son mayores y cada vez más inespecíficas. Las alteraciones funcionales son de aparición lenta, de meses o años. La aparición súbita suele ser indicativa de lesiones vasculares. También suelen presentarse crisis en un tercio de los pacientes, estas pueden ser la única manifestación durante largos periodos en tumores de crecimiento lento (meningiomas, astrocitomas u oligodendrogliomas) (Ruiz & Porta-Estessam, 2007).

## **Capítulo 6. Alteraciones Neuropsicológicas Debidas a los Tratamientos Oncológicos en Niños y Adolescentes con Tumores Supratentoriales**

Son pocos los estudios neuropsicológicos realizados en niños que sufren de algún tipo de cáncer, ya que los índices de mortalidad solían ser elevados, pero con el uso de tratamientos multimodales se incrementaron significativamente las tasas de supervivencia (Mostow et al., 2000). A largo plazo, los niños sometidos a algún tratamiento oncológico suelen presentar alteraciones endócrinas, neurológicas, de audición, visión y en especial disfunciones cognitivas (Bartlett & Moore, 2005).

La agresividad de los tratamientos oncológicos pueden provocar la desaparición del cáncer, pero también síntomas adversos que los pacientes experimentan en sus funciones superiores. Durante la aplicación de los tratamientos los pacientes suelen reportar un deterioro importante en sus funciones cognitivas, que pueden ser atribuidos a la tensión emocional o depresión. Incluso desde la primera aplicación del tratamiento oncológico se genera un efecto perjudicial sobre el cerebro (Wefel, Lenzi, Theriault, Davis & Meyers, 2004).

Los síntomas iniciales y los que aparecen tardíamente con los tratamientos oncológicos, en forma de fallas de atención y memoria, disminución de la capacidad de aprendizaje, dificultades de tipo ejecutivo o anímico como depresión, abulia o apatía, perturban la vida de los afectados impidiendo puedan realizar normalmente sus actividades educativas o sociales. Todas estas circunstancias hacen evidente el espacio para la neuropsicología en toda esta problemática oncológica.

En el estudio y conocimiento de las secuelas neurocognitivas se pueden diferenciar tres etapas. La inicial en los años 70, que se realizaron estudios en niños sobrevivientes de cáncer tratados con radiación del SNC y QT, los datos indicaban que los niños con cáncer obtenían CIT bajos. En la década de los 80-90 con estudios por lo general empíricos, se reportaron bajas puntuaciones en el CIT, en el coeficiente de inteligencia manipulativo (CIM) y conservación del coeficiente de inteligencia verbal (CIV), también se describieron alteraciones en funciones cognitivas como la velocidad de procesamiento, atención, memoria y capacidad visuoespacial. La tercer etapa que comprende finales de los 90 hasta nuestros días, se ha

caracterizado por estudios más profundos y meta-análisis en los que se ha reportado que las alteraciones cognitivas (atención, memoria, velocidad de procesamiento) están acompañadas de déficits en las funciones ejecutivas (Colange, 2009).

Las escalas de inteligencia de Wechsler, en sus distintas versiones, son las que se han utilizado con mayor frecuencia para evaluar el CI de los niños con cáncer. Diversos estudios mencionan que existe un descenso importante de la capacidad intelectual global, con un patrón en el que se mantienen determinadas funciones mientras otras se deterioran. Las funciones que se deterioran tienen que ver con el hemisferio no dominante o con la inteligencia cristalizada; descienden notablemente funciones relacionadas con la inteligencia fluida caracterizada por afectación del procesamiento visoespacial, atención, memoria y motricidad fina, junto con dificultades en el aprendizaje de la lectoescritura y matemática (Colange, 2009).

En un estudio llevado a cabo por Palmer et al. (2002), se indicó que no existía un deterioro sobre las capacidades adquiridas, sino un notable enlentecimiento en el desarrollo de capacidades que en los niños normales lleva un ritmo mucho más rápido.

En un estudio longitudinal realizado por Ris y Noll (1994), se reportó que las personas que sufren de cáncer en edad infantil y que reciben tratamiento oncológico, presentan una reducción global del CIT (especialmente en las tareas de orden verbal), un pobre rendimiento escolar, que es el resultado de diversas alteraciones cognitivas (atención, memoria, velocidad de procesamiento). En la mayoría de las investigaciones realizadas en niños sobrevivientes de tumores cerebrales, se manifiesta que las alteraciones de mayor frecuencia son las motoras, las sensoriales y las cognitivas (Lannering, Marky, Lundberg & Olsson, 1990).

Ellenberg, McComb, Siegel y Stowe (1987), evaluaron el coeficiente intelectual de pacientes con tumores en el tercer ventrículo, en la fosa posterior y en los hemisferios cerebrales, en cuatro intervalos de tiempo. En el estudio se concluyó que las puntuaciones obtenidas por los pacientes con tumores en los hemisferios cerebrales fueron significativamente inferiores a comparación de los demás grupos.



Diversos estudios han confirmado la presencia de alteraciones en atención, memoria y velocidad de procesamiento, considerándolas como las deficiencias más comunes asociadas a los tratamientos oncológicos en niños con tumores en el SNC (Mulher & Palmer 2005); en cuanto a la atención, Reddick et al. (2003), mencionan que tanto la atención focalizada como la sostenida, son las que se encontraron alteradas con mayor frecuencia en niños con tumores cerebrales, así como la flexibilidad cognoscitiva y la velocidad de procesamiento, alteraciones atribuidas a la RT (Butler & Haser, 2006).

Algunos estudios centraron su atención en las dificultades de memoria y aprendizaje, que se asocian a lesiones en el hipocampo, especialmente cuando la radiación involucra a los lóbulos temporales. Se sabe que el hipocampo desempeña un papel central en el aprendizaje y con la memoria a corto plazo y que por lo general la memoria suele ser la función más afectada por la radiación. Actualmente se conoce que estas funciones están influenciadas por la actividad de células madre neurales y por su capacidad proliferativa, ya que la capa granular del hipocampo gracias a las nuevas neuronas que se integran a ella se renueva y reestructura continuamente. Según esta hipótesis, la disfunción hipocámpica es el resultado de la falta de actividad normal de las células progenitoras a consecuencia de la administración de agentes químicos o por la radiación, provocado dificultades de aprendizaje y memoria (Monje & Palmer, 2003).

Otros autores por su parte, sostienen que los déficits neuropsicológicos identificados en pacientes sometidos a tratamiento oncológico, están relacionados con el daño a la SB, ya que se han identificado mayores dificultades con la recuperación de información y con las funciones ejecutivas, más que con la consolidación de información, lo que hace suponer que las conexiones fronto-subcorticales de SB serían las más afectadas y no así el hipocampo (Gururangan, 2009).

De estas dos hipótesis surge lo que se puede llamar un perfil cognitivo del paciente con secuelas neuropsicológicas, que describe principalmente fallos de atención, enlentecimiento psicomotor, alteraciones de memoria y deficiencias visuoespaciales (Jiménez et al., 2008).

Deficiencias con el funcionamiento ejecutivo, fueron encontradas en niños sobrevivientes de tumores cerebrales, siendo la atención selectiva, la memoria de trabajo, la metacognición, la planeación y la flexibilidad cognitiva, las que se identificaron importantemente deterioradas (Aarsen et al., 2009).

Estas deficiencias cognitivas fueron identificadas con mayor gravedad en niños que recibieron RT craneal y con menor intensidad en los que fueron sometidos a resección quirúrgica (Carpentieri et al., 2003).

Estudios de neuroimagen en esta población encontraron reducido el volumen de la SB en sustratos relevantes para el funcionamiento ejecutivo (velocidad de procesamiento y atención) (Aukema et al., 2009).

Walsh, Fortune, Gallagher y Muldoon (2012), describieron que las funciones cognitivas deterioradas significativamente en niños sobrevivientes de algún tipo de cáncer cerebral, fueron la atención y la velocidad de procesamiento. Ellenberg et al. (1987), intentaron determinar el papel que cumplía la hidrocefalia en las alteraciones cognitivas de los niños con tumores del SNC, describiendo dos posturas; la primera, señala que no existe una relación significativa entre la hidrocefalia y las alteraciones cognitivas; la segunda postura, indica que los niños con hidrocefalia y tumores del SNC presentan puntuaciones bajas en los tests de inteligencia. En el mismo estudio también se evaluaron las diferencias entre los niños a quienes se les había practicado una derivación ventrículo peritoneal y los que no tenían la derivación, concluyendo que, inicialmente no se observaron diferencias significativas en CIT en ambos grupos, pero a los cuatro meses se observó una mejoría en el CIT, en los niños a quienes se les realizó la derivación (Butler & Haser, 2006).

Existen pocos estudios sobre la relación entre la localización del tumor y el CI. Mulher y Kun (1985), reportaron aumento en las puntuaciones del CIT después de la cirugía de pacientes que presentaban tumores de fosa posterior en comparación con aquellos con tumores en el tercer ventrículo y tumores en los hemisferios cerebrales. Estos resultados sólo se observaron en los niños que fueron diagnosticados a muy temprana edad (Butler & Haser,

2006). De tal forma, la edad es un factor importante al momento de iniciar algún tratamiento oncológico, ya que diversas investigaciones señalan, que a menor edad hay mayores alteraciones cognitivas (Mulhern et al., 1992).

La edad del paciente al momento del diagnóstico, la localización, extensión del tumor, las infecciones, el aumento de la presión intracraneal y los tratamientos oncológicos, han sido identificados como los principales factores de riesgo de alteración cognitiva en niños con tumores cerebrales (Riva & Giorgi, 2000). Cabe resaltar que no existen investigaciones neuropsicológicas que describan las funciones cognitivas en niños, adolescentes o adultos sometidos a algún tratamiento oncológico debido a una neoplasia talámica.

## **6.1 Radioterapia**

La toxicidad de los agentes químicos en las células cerebrales y los efectos que causa la radiación generan daño a las células progenitoras responsables de la neurogénesis hipocámpica y de la integridad de la SB. Estas alteraciones se reflejan en diversos déficits neuropsicológicos, especialmente en atención, velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas; afectando también la calidad de vida de los supervivientes (Dietrich, Monje, Wefel & Meyers, 2008).

Butler, Hill y Steinherz (1994), describieron que la mayoría de los niños con tumores del SNC que fueron tratados con radiación sufrían déficits en atención, concentración, habilidades motoras y bajas puntuaciones en los test de inteligencia. Asimismo, otras investigaciones reportan alteraciones de funcionamiento ejecutivo, inteligencia verbal y memoria (Dietrich, Monje, Wefel & Meyers, 2008).

Se han realizado estudios, para determinar los efectos de la RT sobre el desarrollo intelectual en niños con tumores cerebrales, los cuales mencionan que este tratamiento genera efectos adversos sobre los niños, ya que se encontró un decremento significativo del volumen de la SB en el SNC, lo cual explicaría las bajas puntuaciones obtenidas en las pruebas de inteligencia (Mulher et al., 1992).

El efecto de la RT sobre las funciones cognitivas en niños con neoplasias en el SNC, se va manifestando lenta y progresivamente a diferencia de otros padecimientos (traumatismos craneoencefálicos, golpes), en los cuales los déficits se presentan inmediatamente después de la lesión y que con el tiempo, algunas de estas se recuperan gradualmente (Splieger, Bouffet, Greenberg, Rutka & Mabbott, 2004).

Algunos estudios que analizaron la relación entre la alteración de la SB y los déficits cognitivos, describen que el 70% de la asociación entre edad al momento de recibir la RT y el CI, se explica por el volumen de SB que está directamente relacionado con dificultades en la atención (Fournier, 2003). El daño en la SB es más evidente en el hemisferio derecho, que además de tener mayor volumen, está funcionalmente menos parcelado y tiene un funcionamiento más holístico. La mayoría de las alteraciones que exhibe esta población, son similares a las del síndrome de dificultades no verbales, debidas al daño temprano generalizado en la SB (hidrocefalia, Rt) en el desarrollo de alteraciones no verbales (Bernabeau et al., 2004).

La mayoría de los estudios longitudinales realizados en estos niños, evaluaron únicamente los coeficientes de inteligencia, sin considerar los efectos que la RT puede generar en otros procesos cognitivos (Spiegler et al., 2004). Algunos estudios, sugieren que la cantidad de radiación y el número de áreas irradiadas, son factores importantes para determinar la magnitud de las deficiencias cognitivas causadas por el tratamiento; los niños que recibieron radiación en todo el cerebro en pruebas de inteligencia, presentaron un deterioro significativo en pruebas verbales más que en manipulativas (información comprensión, semejanza y vocabulario); los niños que recibieron la radiación en áreas específicas, exhibieron un mejor desempeño en las pruebas de inteligencia (Butler & Haser, 2006).

Por lo general, los niños que fueron sometidos a RT exhiben un CIT con una desviación estándar por debajo de la población normal. Otro factor importante en el tratamiento con RT es la edad del paciente; se ha reportado que a menor edad mayor será el deterioro intelectual (Butler & Haser, 2006).

En estudios retrospectivos en niños con tumores cerebrales y leucemia tratados con RT, se describieron alteraciones en diversos dominios cognitivos, específicamente se reportó un pobre rendimiento en test de percepción visual, memoria, aprendizaje, atención y velocidad de procesamiento (Splieger et al., 2004).

Los niños con tumores en los hemisferios cerebrales, son los que mayores alteraciones cognitivas presentan después de la radiación (Butler et al., 1994). La RT es uno de los tratamientos, que ha permitido un mayor índice de supervivencia en niños con tumores intracraneales (Butler & Haser, 2006); pero la naturaleza agresiva de este tratamiento, provoca en los niños importantes cambios en estructuras cerebrales, en procesos neuroquímicos, así como en el funcionamiento cognitivo (Duffner, 2004).

## **6.2 Cirugía**

La piedra angular para el tratamiento de casi todos los tumores sólidos es la cirugía y su principal objetivo es reducir la mayor cantidad posible de masa tumoral sin dañar las funciones vitales o elocuentes (Shalkow et al., 2010).

Las primeras investigaciones que evaluaron el desempeño cognitivo de pacientes que fueron sometidos a resecciones cerebrales, reportaron que no existían diferencias en cuanto a los resultados en pruebas de inteligencia, en niños sometidos a resecciones quirúrgicas cerebrales totales, resección quirúrgica parcial, o biopsias (Elleberg et al, en 1987). Respecto a este último punto, Cavazutti, Ficher, Welch, Belly y Winston (1998), reportaron que las puntuaciones obtenidas en tareas de clasificación se mostraron más bajas en pacientes con resecciones radicales, en comparación con pacientes a quienes no se les realizó este tipo de resecciones. En cuanto a evaluaciones post-operatorias se encontró una disminución del funcionamiento intelectual en general (Mulher et al., 1992).

Más recientemente, Butler y Haser (2006), realizaron un estudio con 77 niños en edad escolar, que fueron tratados con cirugía cerebral, entre los hallazgos se reportaron alteraciones en actividad motora, memoria verbal, organización visuoespacial y organización

visoconstructiva; los coeficientes de inteligencia verbal resultaron más bajos en comparación de los coeficientes de inteligencia ejecutiva.

Las deficiencias cognitivas señaladas anteriormente, fueron descritas post-tratamiento quirúrgico en niños que sufrían de neoplasias supratentoriales. Es importante resaltar, que hasta el momento de finalizar con el presente estudio, no se identificaron investigaciones realizadas en edad pediátrica que expongan el estado cognitivo post-tratamiento quirúrgico de tumores de tálamo.

### **6.3 Quimioterapia**

Los primeros estudios neuropsicológicos realizados a pacientes que recibieron QT se efectuaron inmediatamente después de haber finalizado el tratamiento, cuando aún estaban presentes los efectos agudos de dicho tratamiento, como otros factores que podrían influir negativamente en los resultados (estrés, ansiedad y depresión) (Silberfarb, 1983).

Los fármacos utilizados en QT, hacen un mayor daño a las células normales que a las cancerosas ya que se ha comprobado muerte de los precursores neuronales de la glía (especialmente de los oligodendrocitos), supresión o reducción de la división de las células progenitoras (la que es vital para los procesos reparadores y la repoblación neuronal), y disfunción en la diferenciación celular.

Los dominios funcionales afectados por la QT en general parecen ser la memoria verbal, la psicomotricidad y la velocidad de procesamiento; sin embargo, se han descrito dos tendencias distintas (Armstrong et al., 2010). En primer lugar, no todos los pacientes de cáncer se ven igualmente afectados, reportan que entre el 24-50% de los pacientes que recibieron QT exhibieron un bajo rendimiento neuropsicológico; pero otros pacientes con similar tratamiento no presentaron alteraciones cognitivas, por lo cual se consideró que algunos sujetos tienen mayor vulnerabilidad a los efectos nocivos de la QT (predisposición genética “apolipoproteína del “cuarto alelo”, enfermedades neurológicas, bajo coeficiente intelectual). La segunda postura sugiere que los pacientes que fueron sometidos a QT, suelen manifestar problemas de memoria, pero esto se considera normal en esta población.

Se ha descrito que los pacientes que sufren de tumores cerebrales y que son sometidos a QT, presentan puntuaciones de por lo menos 10 puntos menos en las pruebas de inteligencia (Butler & Haser, 2006).

Con base en lo previamente expuesto y considerando que desde hace algunas décadas, se ha llevado a cabo un número creciente de publicaciones que en su mayoría apoyan la existencia de un deterioro cognitivo químico inducido, se discurre que los problemas de memoria, atención, velocidad de procesamiento y disminución del coeficiente de inteligencia son las deficiencias cognitivas de mayor frecuencia en sujetos tratados con QT por neoplasias supratentoriales.

## Capítulo 7. Planteamiento del Problema y Justificación

Las investigaciones médicas y neuropsicológicas en pacientes oncológicos, tienen como objetivo colaborar con el perfeccionamiento de la terapéutica empleada contra el cáncer y lograr minimizar sus secuelas, permitiendo a los niños sobrevivientes al cáncer una mejor calidad de vida. La investigación neuropsicológica es fundamental para conocer el estado cognitivo de los niños con algún tipo de neoplasia, así como después de recibir el tratamiento oncológico.

La incidencia de cáncer en edad pediátrica se incrementa anualmente, pero gracias a los avances con los tratamientos oncológicos en los últimos 20-30 años se ha logrado que el 75% de los niños con neoplasias se curen de su enfermedad (OMS, 2007). A este aumento de la supervivencia se asocian secuelas a largo plazo en diferentes funciones y órganos (cardiológicas, pulmonares, renales, motoras, ópticas, estéticas, anormalidades en imágenes del cerebro, funciones psicológicas e intelectuales, alteraciones neuroendocrinas, infertilidad, etc.) que imposibilitan o dificultan el desarrollo de una vida normal (Reddick et al., 2003).

La mayoría de los estudios que describen las alteraciones cognitivas en niños que padecieron de tumores supratentoriales, consideran la edad del niño al momento del diagnóstico, la localización de la neoplasia y el tratamiento recibido, son factores de riesgo que podrían determinar en mayor o menor escala la magnitud de las deficiencias (Hocking et al., 2011; Riva & Giorgi, 2000). Las investigaciones por lo general, se realizaron con un gran número de pacientes, sin considerar los factores de riesgo (localización del tumor y tratamiento oncológico) y se han caracterizado por estudiar los procesos cognitivos de forma general (utilizando únicamente pruebas de inteligencia).

Otras investigaciones se efectuaron durante los dos primeros años después de que los niños recibieran el diagnóstico; estos estudios han sido fuertemente criticados, ya que no permiten detectar ampliamente los efectos tardíos de la neoplasia sobre los procesos cognitivos; en estos estudios tampoco se contemplaron las secuelas cognitivas provocadas por los tratamientos oncológicos (Lannering, Marky, Lundberg, 1990).



Actualmente, no existen investigaciones neuropsicológicas que expongan el estado cognitivo de niños y adolescentes sobrevivientes a tumores de tálamo y que además hayan recibido tratamiento oncológico, únicamente se cuentan con estudios que describen el funcionamiento cognitivo de sujetos con lesiones talámicas, en los que no se considera la edad ni las causas de la lesión; en cuanto a los tratamientos oncológicos, se sabe que estos provocan un fuerte impacto en la cognición humana, pero en general las investigaciones que describen las secuelas cognitivas, no consideraron los factores de riesgo anteriormente descritos.

Con base en los antecedentes, se considera que la complejidad de realizar investigaciones en esta área radica en la dificultad que representa abordar el estudio de una patología tan heterogénea como el cáncer en edad pediátrica y sus tratamientos. Otra dificultad es que los tumores de tálamo presentan baja prevalencia, ya que están presentes únicamente entre el 1 y el 5% de todos los tumores cerebrales y que por su localización, diversos estudios suelen asociarlo a estructuras circundantes como los ganglios basales. Además, la participación de estructuras talámicas en funciones cognitivas de alto nivel es reciente, ya que al ser una estructura subcortical, durante mucho tiempo se asoció únicamente con funciones motoras y sensitivas (Sherman, 2007).

En cuanto a los tratamientos, los tumores de tálamo por su localización fueron descritos por mucho tiempo como inoperables debido a las estructuras vitales que lo rodean y por el riesgo de la morbilidad postoperatoria, de forma que se desconocen los resultados postoperatorios, así como sus índices de mortalidad (Shalkow et al., 2010). La QT es considerada como una de las mejores alternativas de tratamiento en niños menores de 5 años con tumores supratentoriales de bajo grado de malignidad, pero a pesar de ser un tratamiento prometedor, se sabe muy poco respecto a las alteraciones neurológicas o cognitivas que los sobrevivientes podrían presentar a largo plazo (Packer, 2000). La RT suele ser administrada en niños con tumores diencefálicos con niveles elevados de malignidad, pero debido a la agresividad del tratamiento y a que los niños que lo reciben presentan bajos niveles de supervivencia, se desconocen las alteraciones neurológicas o cognitivas que puedan llegar a desarrollar.

Consecuentemente con la información ofrecida, se concluye que existen razones de peso para realizar una investigación neuropsicológica que describa el funcionamiento cognitivo post-tratamiento oncológico (resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia) de adolescentes con tumores de tálamo, ya que por la revisión bibliográfica realizada se sabe que no existen estudios que consideren los factores de riesgo, como la ubicación de la neoplasia y el tratamiento oncológico recibido que exponen a este grupo poblacional a un alto riesgo de presentar importantes afecciones cognitivas.

Otro aspecto relevante de la investigación, es que la detección del deterioro cognitivo de estos adolescentes, puede propiciar potencialmente la elaboración de técnicas de rehabilitación específicas que estimulen las funciones cognitivas afectadas, así como, las conservadas con la finalidad de permitir a este grupo poblacional una adecuada calidad de vida

El que la investigación se realice después de que los pacientes reciben el tratamiento oncológico y se encuentran en vigilancia, es decir, únicamente bajo supervisión médica, puede permitir la identificación de las alteraciones cognitivas a largo plazo o permanentes de adolescentes con neoplasias en el tálamo.

Dada la baja incidencia del cáncer de tálamo en edad pediátrica y la escasa literatura con la que se cuenta, se decidió que el diseño de investigación del estudio fuese transversal descriptivo de estudio de casos y la obtención de datos se llevó a cabo mediante la aplicación de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, entrevistas a los padres o familiares responsables y por una extensa revisión del historial médico de cada uno de los casos de estudio, todo ello con la finalidad de describir en detalle el funcionamiento cognitivo post-tratamiento oncológico de adolescentes con tumores de tálamo.

## **7.1 Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el funcionamiento cognitivo de adolescentes con astrocitomas talámicos después de haber sido sometidos a tratamiento oncológico (resección quirúrgica y/o quimioterapia y radioterapia)?.

## **7.2 Objetivo General**

Describir el funcionamiento cognitivo post-tratamiento oncológico (resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia) de adolescentes con astrocitomas talámicos que se encuentren en vigilancia por el servicio de oncología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

## **Capítulo 8. Método**

### **8.1 Muestra**

Las participantes fueron seleccionados del Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Las participantes fueron tres adolescentes de sexo femenino de 13, 14 y 16 años de edad respectivamente, con diagnóstico de astrocitoma talámico, sometidas a tratamiento oncológico (resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia) y que al momento de iniciar el estudio se encontraban en vigilancia por el Servicio de Oncología Pediátrica.

### **8.2 Instrumentos**

Para el estudio se empleó una batería de pruebas neuropsicológicas, así como de entrevistas a los padres y una extensa revisión del historial médico de las participantes.

#### **Escala Wechsler de Inteligencia para Niños WISC-IV**

El WISC-IV es un instrumento clínico de aplicación individual para la evaluación de la capacidad cognoscitiva de niños desde los 6 años 0 meses hasta los 16 años y 11 meses de edad. Ofrece información sobre la capacidad intelectual general del niño (CI Total) y sobre su funcionamiento en las principales áreas específicas de la inteligencia (Compresión verbal, Razonamiento perceptivo, Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento) representadas por medio de índices compuestos, cuyos valores promedio van del 80-119 y fuera del promedio: por arriba del promedio: Superior 120-129, Muy superior: 130-160 y por debajo del promedio: Limite: 70-79, Muy bajo: 40-69.

La Escala se compone de 15 tests, 10 principales y 5 optativos; las puntuaciones obtenidas se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad Las puntuaciones directas se transforman en puntuaciones típicas, con una Media = 10 y

una Desviación Estándar = 3. Estas puntuaciones pueden convertirse a su vez en C.I. con una Media = 100 y una Desviación estándar = 15. Cabe destacar que esta prueba consta de baremos mexicanos, lo que asegura la validez de la medición cognitiva (Wechsler, 2007).

### **Test de los Cinco Dígitos FDT**

La principal intención del FDT es apreciar la medida de la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal, la atención sostenida y la eficacia en la alternancia entre procesos mentales;

Esta prueba consta de cuatro láminas que se corresponden con cuatro tareas. Cada lámina consta de 50 ítems presentados en recuadros que se distribuyen en diez filas de cinco ítems cada una. Se representan bien cifras arábigas, grupos de asteriscos o grupos de cifras. La lámina 1 (lectura) supone leer los números que aparecen en los recuadros, cada cifra aparece representada tantas veces como indica su significado. La lámina 2 (conteo) implica decir cuántos asteriscos aparecen en cada recuadro. En la lámina 3 (elección) se presenta una cantidad de cifras incongruentes con el significado de las mismas, solicitándose decir cuántos elementos aparecen. La lámina 4 presenta una tarea de flexibilidad, en la que se deben contar los elementos como en la lámina anterior, pero cuando aparezca un recuadro con el borde más grueso se debe leer el número.

La prueba permite obtener dos puntuaciones complementarias, inhibición de la respuesta y flexibilidad mental. Los baremos están en centiles y puntuaciones típicas para niños, adolescentes y adultos (Sedo, 2007). Los valores promedio se encuentran entre el percentil 25 y el 75, esto es, si el evaluado obtiene una puntuación percentil entre 25 y 75 se encuentra en la norma, acercándose a la norma alta de 61 a 75 y a la norma baja de 25 a 39.

### **Test de Colores y Palabras STROOP**

Se emplea para la evaluación de la interferencia, evaluación de las funciones ejecutivas, como flexibilidad cognitiva e inhibición de conductas. El test se caracteriza por la sencillez de los estímulos y porque no se considera el nivel cultural del sujeto.

La prueba consta de tres láminas y el tiempo de trabajo en cada lámina es de 45 segundos. En la lámina 1 (Palabra/P), se presentan las palabras rojo, verde y azul, escritas con tinta negra; se solicita la lectura en voz alta de tantas palabras como sea posible. En la lámina 2 (Color/C), se presentan grupos de cuatro equis "XXXX", cada grupo está coloreado en uno de los tres colores anteriores; la tarea consiste en nombrar el color de la tinta de tantos ítems como sea posible. Por último, la tercera lámina (Palabra-Color/PC) está constituida por los nombres de los colores que aparecen en la lámina 1, coloreados con los colores de tinta de la lámina 2, combinados de forma que siempre son incongruentes la palabra escrita y el color de la tinta; la tarea consiste en nombrado el color de la tinta, inhibiendo la lectura de la palabra.

Las puntuaciones directas obtenidas se transforman a puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad. Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T en cualquiera de las puntuaciones (Golden, 2001).

### **Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil TAVECI**

El objetivo del TAVECI es evaluar el funcionamiento del sistema de aprendizaje y memoria, incluye la evaluación de los siguientes componentes: curva de aprendizaje, estabilidad del aprendizaje, retención de la información a corto y a largo plazo, uso de estrategias de aprendizaje y susceptibilidad a la interferencia. La prueba consta de 3 listas, una de aprendizaje (lista A), una de interferencia (lista B) y una de reconocimiento. Las puntuaciones directas se transforman a puntuaciones típicas conforme a tablas elaborados por edad. Los baremos se encuentran en puntuaciones z y distribuidos en 7 grupos de edad (Benedet, Alexandre & Pamos, 2001).

### **Test Torre de Londres**

El objetivo de la prueba es evaluar la planeación y solución de problemas, inhibición y control de impulsos, orientación de la atención, flexibilidad cognitiva, razonamiento Abstracto/Conceptual y comportamiento orientado por reglas. La prueba consta de una base de

madera con tres varillas de distinta longitud y tres esferas de colores (rojo, azul y verde) para inserta en ellas. El sujeto debe copiar los modelos mostrados por el evaluador, lo cuales aumenta en dificultad conforme avanza la prueba. Los datos derivados de los movimientos realizados para resolver la prueba brindan tres variables de tiempo (tiempo de iniciación, tiempo de ejecución y tiempo de solución de problemas) y el número de violaciones de reglas y de tiempo para finalizar la tarea. Los resultados totales se calculan sumando los puntajes de los 12 ítems que componen la prueba

Las puntuaciones obtenidas se transforman a percentiles conforme a tablas normativas por edad (Culberstone y Zillmer, 2001). Los valores promedio se encuentran entre el percentil 25 y el 75; acercándose a la norma alta de 61 a 75 y a la norma baja de 25 a 39.

### **Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas de REY**

El test mide la capacidad visoconstructiva y la memoria visual, permite además valorar habilidades de planificación y de organización, estrategias de resolución de problemas y funciones motoras. La prueba consta de dos tipos de tareas: en la primera tarea, se debe copiar con el modelo a la vista la figura que se le presenta; la segunda tarea es reproducir la figura sin tenerla a la vista y sin recibir ninguna ayuda. El sistema cuantitativo más utilizado para esta prueba, distingue 18 elementos, cada uno de los cuales puede puntuarse considerando los criterios de precisión y localización: 2 puntos: figura correcta/bien situada; 1 punto: figura deformada o incompleta pero reconocible/bien situada; 0.5 puntos: figura deformada o incompleta pero reconocible/mal situada; 0 puntos: figura irreconocible o ausente. Se puede llegar a obtener un máximo de 36 puntos.

Las puntuaciones alcanzadas se transforman a percentiles a partir de tablas normativas por edad, en las que el valor promedio se ubica entre el percentil 25 y el 75; acercándose a la norma alta de 61 a 75 y a la norma baja de 25 a 39. (Rey, 2003). Existen datos normativos de población mexicana obtenidos por Ostrosky et al. (2003).

### **8.3 Procedimiento**

Las pacientes fueron captadas en el área de vigilancia del servicio de oncología pediátrica del hospital antes mencionado, a quienes en una primera instancia se les explicó brevemente el estudio que se pretendía realizar y se les invitó a participar en el mismo. Los pacientes que aceptaron formar parte de la investigación y sus familiares fueron informados sobre los objetivos del estudio y su participación, posteriormente, se prosiguió con la firma del consentimiento informado y se concretó una cita para dar continuidad al proceso de investigación.

#### **Entrevista a los padres o tutores**

La primera sesión tuvo una duración de una hora y se efectuó en el servicio de Higiene Mental del mencionado hospital. En esta sesión se realizó una entrevista estructurada a los padres con la intención de recabar datos importantes para la investigación:

- **Datos generales**
  - Nombre
  - Sexo
  - Edad en meses
  - Lugar de origen
  - Dirección
  - Historia del desarrollo
  - Antecedentes personales (patológicos y no patológicos)
- **Diagnóstico**
- **Tratamientos**
  - Tipo de tratamiento
  - Tiempo de administración
  - Dosis

#### **Exploración neuropsicológica**

La evaluación neuropsicológica de los pacientes, se realizó también en el Servicio de Higiene Mental. El protocolo de evaluación seguía un orden predeterminado de administración. La evaluación se llevó a cabo en dos sesiones, de aproximadamente dos horas de duración cada una. Estas sesiones se hacían en días distintos y con una pausa de 15



minutos, transcurrida la primera hora de evaluación. En la Tabla 6, se presenta el orden de administración de las pruebas neuropsicológicas.

**Tabla 6. Orden de administración del protocolo de pruebas neuropsicológicas**

<b>Primera sesión</b>	<b>Segunda sesión</b>
WISC-IV	TAVECI
	Figura de “REY”
Descanso	<b>Descanso</b>
Test de los 5 dígitos “FDT”	Torre de Londres
	STROOP

### **Revisión de los expedientes clínicos**

La revisión de los expedientes clínicos, se realizó en el área de archivos del Centro Médico Nacional “LA RAZA” durante dos días, de aproximadamente dos horas y media de duración en cada día. Para acceder a los expedientes clínicos se contó con el apoyo de la jefa del servicio de oncología pediátrica del mismo centro médico, quien permitió el acceso a los expedientes clínicos tanto físicos como digitales de los participantes de la investigación.

### **8.4 Diseño de Investigación**

No experimental, transversal y descriptiva, estudio de serie de casos. Lo que se hace en la investigación no experimental es observar fenómenos tal y como se dan, para después analizarlos. Como señalan Kerlinger y Lee (2002) la investigación no experimental o *ex post-facto*, es cualquier investigación en la que resulta imposible manipular las variables independientes.

El diseño de estudio de caso, se utiliza para el estudio de fenómenos a través de un análisis exhaustivo y profundo de uno o más casos que por su naturaleza son difíciles de estudiar en ensayos de grupos. El estudio fue transversal descriptivo porque la investigación se realizó en un momento de la vida de los participantes, sin buscar conocer como cambian a lo largo del tiempo.

## 8.5 Análisis de Datos

Según Huberman y Miles (2002), el análisis de datos en los estudios de caso, implica un detallado y profundo análisis de cada caso, lo cual permite al investigador familiarizarse ampliamente con el fenómeno de estudio.

El objetivo del presente estudio, fue describir el estado cognitivo post-tratamiento oncológico de adolescentes con astrocitomas talámicos, mediante la aplicación de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, entrevistas a los padres y revisión del historial clínico de cada una de las participantes. Dadas las características de la investigación, el análisis de datos se realizó en dos partes:

Primera parte : Los tres casos de estudio fueron analizados de forma individual. Los datos obtenidos en la entrevista a los padres y la revisión de los expedientes clínicos de cada caso, fueron cronológicamente descritos; en cuanto a los resultados de las pruebas neuropsicológicas, éstas fueron comparadas con su respectivo grupo normativo determinado por cada test. Todo esto con la finalidad de conocer las características particulares de cada caso.

Segunda parte: Se realizó un análisis comparativo de los datos obtenidos con los instrumentos empleados para la investigación de los tres casos de estudio. La entrevista a los padres y la revisión de los expedientes clínicos de cada caso, permitieron elaborar un perfil demográfico de adolescentes con astrocitomas talámicos post-tratamiento oncológico.

Los resultados de cada una de las pruebas neuropsicológicas de los tres casos estudio, fueron comparadas; dicha comparación nos permitió identificar las funciones cognitivas conservadas o afectadas en común de los casos de estudio, para así, responder a nuestra pregunta investigación y describir el estado cognitivo post-tratamiento oncológico de adolescentes con tumores talámicos; el análisis comparativo también nos brindó la posibilidad de comparar los datos obtenidos en nuestra investigación con investigación análogas.

## **Capítulo 9. Resultados**

### **9.1 Resultados por Caso**

Este capítulo incluye los resultados a detalle de cada uno de los tres casos de estudio. Se describen los datos recabados por: la entrevista, la revisión de los expedientes clínicos y la evaluación neuropsicológica.

#### **9.1.1 Caso 1 “Mónica”**

Mónica, es una adolescente originaria de México Distrito Federal que al momento de la evaluación tenía 14 años de edad, cursaba la secundaria, con dominancia manual diestra y español como lengua materna. La paciente es la hija menor de tres hermanos (única hija de ambos padres), su padre falleció en el 2012 por un infarto; vive con su madre y hermano materno, en una casa que cuenta con todos los servicios intra y extra-domiciliarios. Mónica, no presenta antecedentes heredo familiares relevantes para la investigación.

La madre durante el embarazo sufrió una amenaza de aborto que requirió únicamente de reposo. Su estado nutricional fue el apropiado, pero no así su estado emocional ya que la relación de pareja fue descrita como disfuncional; negó el consumo de cualquier sustancia tóxica.

El nacimiento de Mónica fue en término (40 semanas), por cesárea programa debido a circular de cordón; no presentó datos de sufrimiento fetal ni fue necesario el uso de incubadora; pesó al nacer 3,000 g y su talla fue de 50 cm con un APGAR de 9/10.

El desarrollo motor, del lenguaje y el control de esfínteres, se presentaron dentro de parámetros normales. Desde su nacimiento, Mónica padeció de constantes cuadros de amigdalitis y requería de fuertes dosis de antibióticos para su tratamiento. A la edad de 6 años se le realizó una amigdalectomía. Actualmente presenta afecciones visuales (astigmatismo y miopía en ambos ojos) e hipotiroidismo.

La paciente ingresó a una guardería del IMSS a los 6 meses de edad, a los 3 años al jardín de niños, a los 6 años comenzó sus estudios de primaria en una escuela pública y actualmente cursa la secundaria también en una escuela pública. No perdió ningún año académico, pero suele ausentarse frecuentemente de la escuela por sus estudios y controles médicos.

Mónica no tuvo problemas con la adquisición de los procesos de lectura, escritura o cálculo, su rendimiento académico solía ser bueno. Los maestros de la paciente conocen sus problemas médicos y se muestran condescendientes con ella, pero consideran que su desempeño académico es inferior al esperado para una adolescente de su edad.

Emocionalmente es descrita como tímida, dócil, nerviosa, insegura y temerosa a estar sola por periodos prolongados de tiempo; la madre en la entrevista exteriorizó cierta preocupación por Mónica, respecto a la excesiva búsqueda de aceptación por parte de sus compañeros de escuela, por lo cual teme que su hija pueda ser fácilmente manipulada.

Al momento de la investigación, la paciente presentaba un diagnóstico de “astrocitoma pilocítico frontal derecho con extensión supraquiasmática y talámica”, así como, de hipotiroidismo adquirido central, atrofia óptica derecha y de una discreta debilidad visual izquierda. Mónica fue valorada en forma multidisciplinaria por los servicios de neurología, oncología, neurooftalmología y endocrinología pediátrica del IMSS “LA RAZA”.

El padecimiento médico de Mónica inicia en febrero del 2006, con crisis parciales secundariamente generalizadas con periodos post-ictales, por lo que el 17 de febrero del mismo año, mediante una tomografía axial computarizada de cráneo (TAC), se identificó un quiste frontal derecho. El 3 de marzo se sometió a la paciente a un estudio de resonancia magnética de cráneo (RMC), el reporte reveló la existencia de un probable astrocitoma quístico hipotalámico que condicionaba una ventriculomegalia.

Debido a los hallazgos, el 20 de marzo del 2006 fue intervenida quirúrgicamente, el abordaje fue una craneotomía perifrontal derecha, por la cual, se logró reseccionar el 60% de

la neoplasia (se dejaron residuos en áreas supraquiasmáticas y tálamo) que además, involucraba una hidrocefalia asimétrica.

El 4 de mayo del 2006 el servicio de oncología pediátrica, diagnosticó a Mónica un astrocitoma pilocítico grado I de acuerdo con la clasificación de la OMS, por el grado histológico no requirió de RT ni QT. Desde el 2006 a la fecha, Mónica mantiene citas periódicas con el servicio de oncología pediátrica.

El reporte de un estudio de RMC realizado el 12 de septiembre del 2006, detalla que a nivel supratentorial los ventrículos se encontraron prácticamente normales que los hemisferios cerebrales se identificaron adecuadamente diferenciados entre sustancias, y que en la región supraselar y selar se encontró imagen con intensidad de señal heterogénea en ambas secuencias (T1 y T2), concluyendo que la RMC, muestra una neoplasia residual o recidivante que compromete en su totalidad la cintilla óptica derecha, en forma parcial la cintilla óptica izquierda y al quiasma óptico.

El 18 de febrero del 2008 se efectuó un estudio de TAC en Mónica, por el cual se identificó una atrofia focal que abarcaba la región frontal adyacente al asta anterior. Asimismo, se describió la existencia de una zona con encefalomalasia que resulta ser el sitio de la lesión. En marzo del 2008, por medio de una evaluación neuropsicológica, se diagnosticó a la paciente problemas de atención y de funciones ejecutivas.

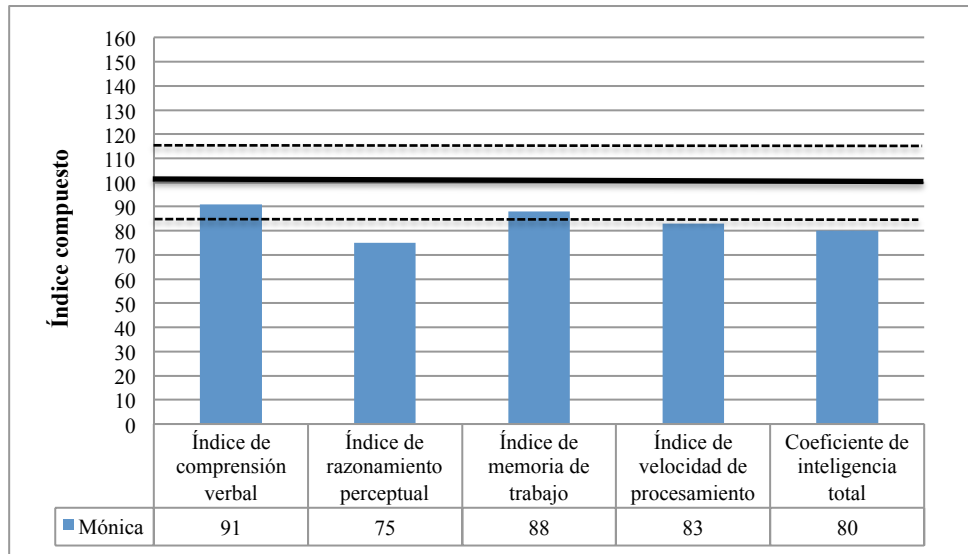
El 26 de enero del 2009, fue sometida a un estudio de electroencefalografía (EEG), los resultados revelaron anormalidades en vigilia y sueño por falta de integración de actividad de base para su edad e inmadurez bioeléctrica, durante la fase de hiperventilación se identificaron lentificaciones frontoparietales derechas y excitabilidad corticosubcortical, fronto-parietal derecha.

En Mayo del 2012 un estudio RMC, se identificó un aumento en la masa tumoral. Mónica desde marzo del 2006 cursa sin recurrencia de crisis epiléptica.

### 9.1.1.1 Resultados de las pruebas neuropsicológicas

#### Escala Wechsler de Inteligencia para niños WISC-IV

Las puntuaciones obtenidas en esta prueba, se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad (Figura 3).



**Figura 3. Puntuaciones compuestas del WISC-IV obtenidas por Mónica. La línea indica la puntuación promedio, las punteadas señalan la puntuación estándar equivalente a 15 puntos (+1/-1 DE).**

Mónica obtuvo un CIT de 80 que la ubica dentro de una clasificación promedio bajo. El índice de comprensión verbal (ICV) se sitúa como promedio, sugiriendo que las habilidades de formación de conceptos verbales, de razonamiento verbal y de conocimiento adquirido del entorno funcionan adecuadamente.

El índice de velocidad de procesamiento (IVP) y el índice de memoria de trabajo (IMT), se ubicaron como promedio bajo, revelando la existencia de ciertas deficiencias con habilidades de manipulación mental de información (procesos progresivos y secuenciales), habilidades de discriminación, velocidad de respuesta y velocidad motora.

El índice de razonamiento perceptual (IRP) se considera limítrofe, lo que sugiere que las capacidades de razonamiento no verbal, perceptual, espacial y de integración viso-motora presentan importantes fallas en su funcionamiento.

### Test de Atención de los Cinco Dígitos FDT

Las puntuaciones alcanzadas en esta prueba, se transforman en centiles y puntuaciones típicas, para lo cual existen baremos para niños, adolescentes y adultos. En el test FDT las puntuaciones de Mónica en los procesos automáticos (lectura y conteo) y procesos controlados (elección y alternancia), se situaron por debajo del percentil 10. La deficiente ejecución de Mónica en esta prueba, sugiere que la atención sostenida, la velocidad de procesamiento, la capacidad para acceder a conceptos verbales, los procesos de alternancia, de elección, de control de la interferencia, inhibición y flexibilidad cognitiva, se encuentran importantemente deteriorados.

### Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas de REY

Las puntuaciones en esta prueba se transforman en percentiles mediante tablas normativas por edad (Figura 4).



<i>Copia</i>		<i>Memoria</i>	
<i>Percentil</i>	10	<i>Percentil</i>	10

Figura. 4 Resultados de Mónica en el test de la figura de REY.

La paciente obtuvo percentiles bajos, tanto en la fase de copia como en la reproducción de memoria. En la fase de copia, no fue capaz de organizar los datos dentro una estructura definida, en la que cada parte tenía una función con el todo; en la fase de reproducción de

memoria no logró reproducir la figura debidamente. Por lo anteriormente expuesto, se considera que Mónica posee inadecuadas habilidades para el análisis visuoespacial, por lo que no logró conservar más que una imagen incoherente y vaga del dibujo, lo cual se hizo evidente en la fase de reproducción de memoria.

### **Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil TAVECI**

Los baremos de esta prueba se encuentran en puntuaciones z y distribuidos en 7 grupos de edad. En el test de aprendizaje verbal TAVECI, Mónica exhibió una curva de aprendizaje que ascendió de 7 a 9 palabras de un total de 15; logró descubrir la estrategia de aprendizaje semántica, pero la utilizó asistemáticamente, lo cual se traduce en deficiencias de planeación. En cuanto a la estabilidad de aprendizaje, se observó en Mónica una importante incapacidad para mantener un plan de aprendizaje de un ensayo a otro (deficiencias del control ejecutivo).

En el recuerdo de palabras a corto plazo como a largo plazo, consiguió recordar 8 y 9 palabras, pero estos recuerdos se presentaron acompañados de suficientes perseveraciones que refieren una afectación de los componentes frontales del sistema de memoria (procesador central). En cuanto a la prueba de reconocimiento, recordó 13 de las 15 palabras de la lista, dichos resultados sugiere que la paciente aprendió a discriminar las palabras de la lista de aprendizaje de cualquier otra palabra, revelando que el sistema asociativo de memoria (sistema hipocámpico) presenta un relativo buen funcionamiento.

Mónica presenta problemas con la evocación de palabras, ya que únicamente logró evocar el 60% de las palabras aprendidas de forma inmediata o con un intervalo de tiempo, pero en el reconocimiento de palabras pudo evocar el 85% de las palabras; por lo cual, se considera que los procesos de codificación y almacenamiento se encuentran relativamente conservados. Su control sobre las palabras y la tarea en general es ineficiente, ya que olvida la estrategia de aprendizaje de un ensayo a otro y su aprendizaje de un ensayo a otro es inconsistente (mal funcionamiento de los componentes organizativos y de control atencional del ejecutivo central).



## Test Torre de Londres

Esta prueba evalúa la capacidad de planificación ejecutiva y las puntuaciones obtenidas se transforman a percentiles conforme a tablas normativas por edad (Figura 5).

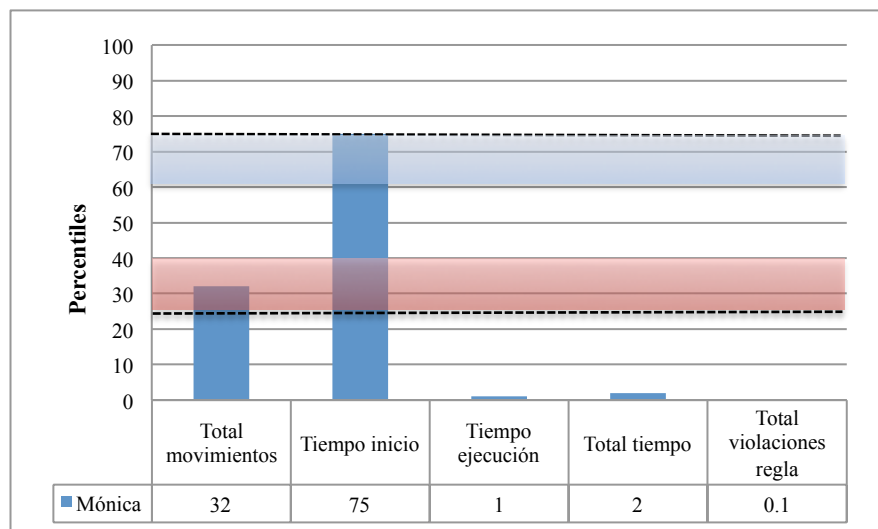
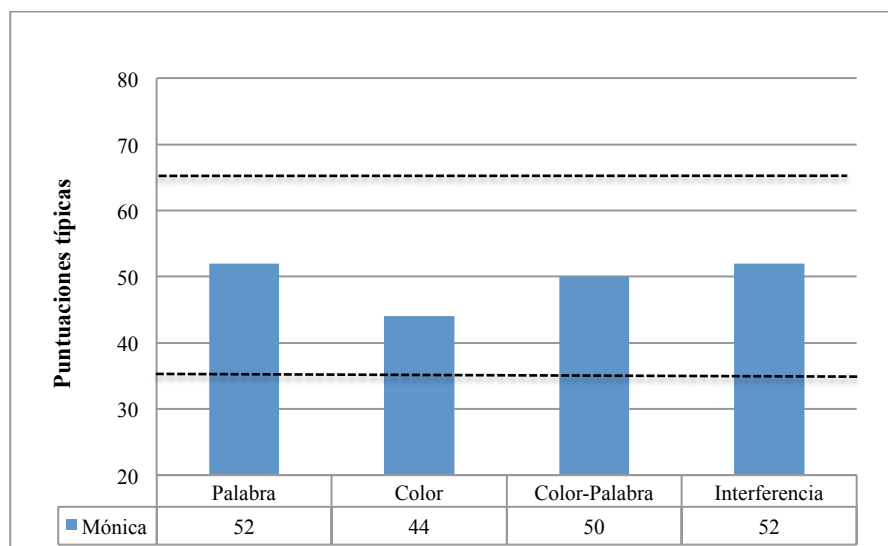


Figura 5. Resultado de Mónica en el test Torre de Londres. Las líneas punteadas señalan los límites de normalidad (Pc. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta (Pc. 61 a 75) y la roja la normalidad baja (Pc. 25 a 39).

Mónica en general obtuvo puntuaciones por debajo del promedio normal esperado para su edad, exhibiendo deficiencias para establecer y llevar a cabo estrategias para la solución de problemas, así como, dificultades con algunos componentes cognitivos como la inhibición de respuesta, la memoria de trabajo y la flexibilidad mental. La paciente solía iniciar abruptamente las actividades, sin identificar previamente la secuencia de movimientos que debía realizar; respecto al tiempo de ejecución y el tiempo total para la solución de las actividades, Mónica excedió los tiempos esperados, exponiendo sus deficientes habilidades para planear, ejecutar y solucionar problemas en un periodo temporal específico.

## Test de Colores y Palabras STROOP

Las puntuaciones alcanzadas se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad (Figura 6).



**Figura 6. Resultados de Mónica en el test STROOP. Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T.**

Estos datos revelan un desempeño normal, con la lectura de palabras y colores que requieren de respuestas verbales automáticas. En la lectura de palabras color, mostró adecuadas capacidades para cambiar de estrategia inhibiendo respuestas habituales y ofreciendo nuevas respuestas ante nuevas exigencias estímulares. Sin embargo, se identificaron fallas con la velocidad de procesamiento, ya que las puntuaciones típicas alcanzadas en la lectura de palabras y colores, son bajas en comparación con adolescentes de similar edad cronológica. El índice de resistencia a la interferencia es apropiado.

### **9.1.1.2 Conclusión diagnóstica**

Mónica, cuenta con una capacidad intelectual ubicada en un rango promedio bajo (CIT=80). Muestra habilidades adecuadas en tareas verbales, pero posee importantes fallas en tareas de razonamiento perceptual.

Los resultados de la valoración neuropsicológica, muestran que Mónica se encuentra orientada en las tres esferas (persona, tiempo y lugar), conserva tanto el lenguaje expresivo como el impreso, al igual que los procesos de lecto-escritura, las gnosias táctiles y auditivas y las praxias. Mónica exhibió un adecuado funcionamiento de la atención involuntaria, la memoria procedimental, semántica y autobiográfica. Es relevante mencionar que posee un

apropiado conocimiento de las normas sociales, capacidades para utilizar experiencias pasadas, juicio y sentido común.

Por otro lado, Mónica en la evaluación puso en evidencia sus importantes fallas de razonamiento aritmético. Respecto a la atención, exhibió un deficiente funcionamiento de la atención focalizada, sostenida, selectiva, visual y de *span* atencional, sugiriendo que posee inadecuadas capacidades atencionales. En cuanto a los procesos de memoria, presenta dificultades con la memoria a corto plazo y con la evocación de información, ya que es capaz de evocar únicamente el 60% de la información de forma directa, pero si se le brindan ayudas, consigue evocar hasta un 85% de la información. Por lo anteriormente descrito y por la deficiente ejecución de Mónica en tareas que evalúan la capacidad de aprendizaje, se considera posee importantes dificultades para lograr un aprendizaje eficiente.

La paciente presentó importantes fallas visuoespaciales, de visoconstrucción, así como errores de organización perceptual y ubicación espacial de los elementos. Respecto a las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la planeación, la inhibición y la metacognición se identificaron con un deficiente funcionamiento, al igual, que la velocidad de procesamiento.

Por el resultado de las pruebas aplicadas, se considera que Mónica presenta un síndrome frontal de predominio dorsolateral debido a una lesión en el circuito frontal dorsolateral (parte de la corteza dorsolateral proyecta hacia la parte más dorsolateral del núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral y al núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo, desde donde se vuelve a proyectar a la corteza dorsolateral). Las lesiones en este circuito típicamente incluyen déficits en la atención (focalizada, sostenida y selectiva), la memoria y las funciones ejecutivas (memoria de trabajo, planificación, flexibilidad cognitiva e inhibición) (Lichter & Cummings, 2001).

Las deficiencias de Mónica en tareas que requieren el aprendizaje de palabras, según Baldo, Delis, Kramer y Shimamura (2002), se deben a dificultades con el desarrollo de estrategias mentales que facilitan el proceso de aprendizaje, así como dificultades con la

organización de actividades mentales complejas necesarias para un adecuado almacenamiento y recuerdo de la información. Dichas deficiencias se han descrito con lesiones en el circuito frontal dorsolateral que además incluyen lesiones en el sistema fronto-estriatal (Koziol y Budding, 2009; Mennemeier et al.1992).

La pérdida progresiva del campo visual de Mónica a consecuencia de la invasión tumoral a estructuras primordiales para la visión como el quiasma óptico y las cintillas ópticas, afectaron de manera secundaria a procesos como la percepción, la memoria visual y a los procesos que requieren de la integridad del rastreo visual y correcta percepción del campo visual. Respecto a este punto, Buttler y Haser (2006), describieron que las secuelas cognitivas de mayor frecuencia en niños con neoplasias cerebrales sometidos a tratamiento quirúrgico son las visuoespaciales y las de visoconstrucción.

### **9.1.2 Caso 2 “Montserrat”**

Montserrat es una adolescente originaria de Tepeji del Río, que al momento de la evaluación tenía 15 años de edad, cursaba la preparatoria, con dominancia manual diestra y español como lengua materna. La paciente es la hija mayor de dos hermanas, vive con sus padres y hermanas en una casa que cuenta con todos los servicios intra y extra domiciliarios. Ambos padres son los responsables de la economía familiar. Montserrat, no posee antecedentes heredo familiares relevantes para la investigación.

Durante la gestación, la madre de la paciente no sufrió complicaciones médicas, emocionales ni de alimentación, negó el consumo de cualquier sustancia tóxica. El nacimiento fue en término por parto eutócico, en un hospital del “IMSS” de Tepeji del Río, no presentó datos de sufrimiento fetal ni fue necesario el uso de incubadora. Al nacer, Montserrat pesó 2.850 g, y su talla fue de 50 cm. A la semana de nacida exhibió un cuadro de ictericia para lo cual recibió atención médica. El desarrollo motor, del lenguaje y del control de esfínteres (2 años) se efectuó dentro de parámetros normales. En general fue descrita como una niña sana durante su desarrollo, la enfermedad de mayor relevancia que tuvo fue varicela a los 11 años de edad.

Montserrat cursó el pre-escolar a los 5 años, inició la primaria a los 6 años en una escuela pública y actualmente cursa el primero de preparatoria también en una escuela pública. Suele faltar a clases únicamente por sus citas y estudios médicos, disfruta de asistir a clases y refiere tener un amplio grupo social. Los maestros consideran que es una excelente niña y la apoyan académicamente. La adquisición de los procesos de lecto-escritura y cálculo los inició a los 6 años de edad, sin ninguna complicación, en general su rendimiento académico fue descrito como bueno; pero, después de recibir los tratamientos oncológicos, exhibió dificultades con la lectura (tartamudea al leer) y la escritura (confunde letras). Emocionalmente es descrita como miedosa, tímida, berrinchuda, nerviosa, insegura, poco cooperativa y temerosa a estar sola por periodos prolongados de tiempo.

Al momento de la investigación, la paciente presentaba un diagnóstico de “xantastrocitoma pleomórfico talámico izquierdo” y se encontraba bajo vigilancia por los servicios de oncología y neurocirugía pediátrica del Centro Médico Nacional “LA RAZA”

El padecimiento médico de Montserrat inicia en octubre del 2006, con cefaleas parciales tipo opresivo que solían disminuir después de dormir. Desde octubre del 2008 las cefaleas se presentaban asociadas a náuseas, emesis y lipotimias, en el 2009 exhibió un nuevos episodios de cefaleas, emesis y náuseas, por lo cual sus padres la llevaron a su hospital general de zona (HGZ) de Tepeji del Río. Debido a la complejidad del caso, fue derivada al Centro Médico Nacional “LA RAZA” de México D. F. En primera instancia fue valorada por el servicio de neurología pediátrica y se descartó que la génesis de su padecimiento fuera de origen epileptógeno. La sintomatología se exacerbó en enero del 2010, por lo cual, se le realizó un estudio de RMC, identificándose una lesión talámica izquierda que condicionaba una hidrocefalia.

Por los resultados del estudio de RMC, el 11 de enero del 2010 se procedió a la colocación de una válvula de derivación ventrículo peritoneal en Montserrat y tres días después fue sometida a una craneotomía occipital izquierda, por la cual se logró la resección parcial de la lesión; el reporte médico refiere que se encontró una masa tumoral, con un diámetro de

4x5x6 cm, de aspecto firme, consistencia vascularizada que se encontraba adherida a los plexos coroideos y a la arteria coroidea derecha.

El 15 de febrero del mismo año en un estudio de RMC de control, se identificó un hematoma subdural fronto-parietal izquierdo que desplazaba la línea media, con un diámetro transversal de 2.4 cm; por lo que el 16 de febrero se sometió a Monserrat a una cirugía de urgencia para el drenaje del hematoma. El 1 de marzo del 2010 se efectuó un Spect-Gama grama cerebral en la paciente, el diagnóstico del estudio fue positivo para una patología ocupativa infiltrativa o recidivante, localizada en el área de proyección del tercer ventrículo.

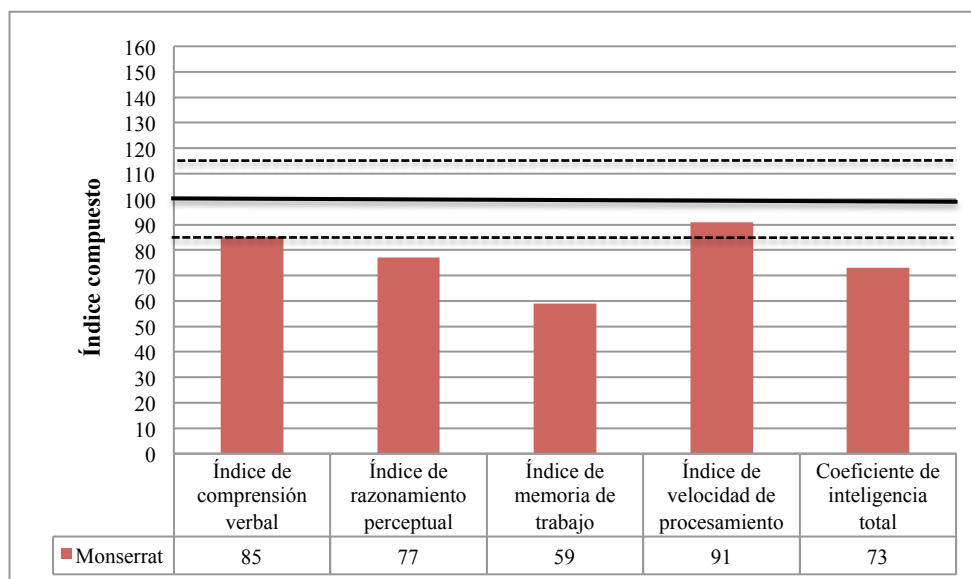
El 3 de marzo del mismo año, por medio de un Spect-Gama grama hepático, se descartó la evidencia de metástasis hepática. El 8 de marzo del 2010, mediante un estudio histopatológico se confirmó el hallazgo de un Xantroastrocitoma pleomórfico, en la región talámica izquierda. Por el tipo de tumor y su localización, el servicio de oncología pediátrica decide iniciar tratamiento con QT; el primer ciclo de QT en Monserrat se efectuó en marzo del 2010, con un esquema ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); el segundo ciclo en abril y el tercero en junio, ambos bajo el mismo esquema ICE. En octubre y noviembre del 2010, recibe su cuarto y quinto ciclo de QT, bajo un nuevo esquema que consistía en: vincristina (VCR), cis-diaminodichloroplatino II (CDDP), cisplatino (CIS), ciclofosfamida (CFA), prednisona (PDN), temozolamida (TMZ).

En enero, febrero y noviembre del 2011, fue sometida a sus tres últimas sesiones de QT bajo un esquema de segunda línea (VCR, CDDP, CIS, CFA y TMZ). La paciente recibió en total 8 sesiones de QT.

#### **9.1.2.1 Resultados de las pruebas neuropsicológicas**

##### **Escala Wechsler de Inteligencia para niños WISC-IV**

Las puntuaciones obtenidas se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad (Figura 7).



**Figura 7. Puntuaciones compuestas del WISC-IV obtenidas por Monserrat. La línea indica la puntuación promedio, las punteadas señalan la puntuación estándar equivalente a 15 puntos (+1/-1 DE).**

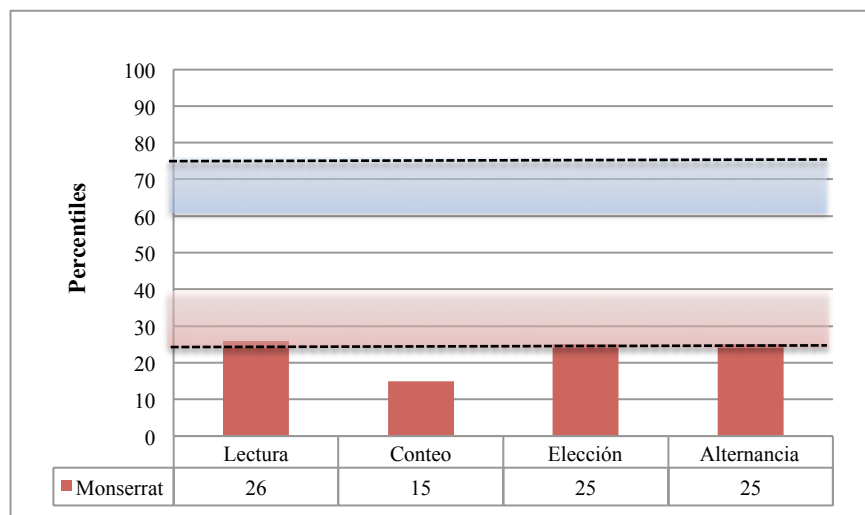
Monserrat obtuvo un Coeficiente Intelectual Total (CIT) de 73, que la ubica dentro de una clasificación límite. El índice de velocidad de procesamiento (IVP) se situó como promedio, sugiriendo que las habilidades de discriminación, velocidad de respuesta y coordinación viso-motora funcionan apropiadamente.

El índice de comprensión verbal (ICV) se considera promedio bajo, ya que las habilidades de formación de conceptos verbales, de razonamiento y comprensión verbal, así como de distinción entre características no esenciales y esenciales exponen deficiencias en su funcionamiento. El índice de razonamiento perceptual (IRP) mostró puntuaciones dentro una clasificación límite y revela que las capacidades de razonamiento no verbal, perceptual, espacial e integración viso-motora se encuentran con un funcionamiento por debajo de lo esperado para una adolescente con la edad de Monserrat.

El índice de memoria de trabajo (IMT), se ubica como extremadamente bajo, sugiriendo severas deficiencias de las habilidades de manipulación mental de información (procesos progresivos y secuenciales).

## Test de Atención de los Cinco Dígitos FDT

Las puntuaciones alcanzadas en esta prueba se transforman en centiles y puntuaciones típicas, para lo cual existen baremos para niños, adolescentes y adultos (Figura 8).




**Figura 8. Resultados de Monserrat en el test FDT. Las líneas punteadas señalan los límites de normalidad (Pc. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta PC. (61 a 75) y la roja la normalidad baja (Pc. 25 a 39).**

En esta prueba, Monserrat obtuvo en general percentiles que se ubicaron por debajo lo normal esperado para una adolescente de su edad, tanto en los procesos automáticos de lectura y conteo, como en los procesos controlados de elección y alternancia; siendo el proceso automático de conteo el que se ubicó muy por debajo de lo normal esperado. Por los resultados de la prueba, se considera que la atención sostenida, la velocidad de procesamiento, la capacidad para acceder a conceptos verbales, así como, los procesos de alternancia, de elección, de control de la interferencia, inhibición y flexibilidad cognitiva, refieren importantes fallas en su funcionamiento.

## Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas de REY

Las puntuaciones se transforman en percentiles por medio de tablas normativas por edad (Figura 9).





<i>Copia</i>		<i>Memoria</i>	
<i>Percentil</i>	60	<i>Percentil</i>	40

**Figura 9. Resultados de Monserrat en el test de la figura de REY.**

Los percentiles obtenidos en la fase de copia, indican que Monserrat habilidades relativamente apropiadas para organizar datos dentro de una estructura, en la que cada parte tiene una función con el todo; el 60 % de los adolescentes con la edad de Monserrat, obtienen puntuaciones similares. En la fase de reproducción de memoria, los resultados sugieren insuficientes capacidades con la evocación de información visual. Por lo anteriormente expuesto, se considera que Monserrat posee ciertas deficiencias con el análisis visuoespacial, lo cual repercutió al momento de realizar la figura de memoria.

### **Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil TAVECI**

Los baremos de esta prueba se encuentran en puntuaciones z y distribuidos en 7 grupos de edad. En el test de aprendizaje verbal TAVECI, Monserrat mostró una curva de aprendizaje que ascendió de 5 a 8 palabras del primer al cuarto ensayo, pero en el quinto ensayo descendió a 7 palabras; el descenso del recuerdo de palabras nos sugiere cansancio o que sus recursos llegaron al límite. La paciente logró identificar la estrategia de aprendizaje semántica, pero no fue capaz de utilizarla más de dos veces por ensayo (déficit de planeación). Este hecho, puede explicar su escaso aprendizaje, propio de pacientes con deficiencias del control ejecutivo que exhiben problemas para mantener un plan de trabajo. En el recuerdo de palabras a corto plazo como a largo plazo, únicamente consiguió recordar 8 y 7 palabras respectivamente, pero estos recuerdos se presentaron acompañados de suficientes perseveraciones e intrusiones que refieren, una afectación de los componentes frontales del sistema de memoria (procesador central).

En cuanto a la prueba de reconocimiento, consiguió evocar 12 de las 15 palabras de la lista de reconocimiento, lo cual sugiere que aprendió a discriminar las palabras de la lista de aprendizaje de cualquier otra palabra, revelando que el sistema asociativo de memoria (sistema hipocámpico) se encuentra con un relativo buen funcionamiento.

Montserrat posee problemas con la evocación de palabras, ya que es capaz de evocar únicamente el 53% de las palabras aprendidas de forma inmediata o con un intervalo de tiempo, pero en el reconocimiento de palabras con claves consigue evocar el 80% de las palabras; por lo tanto, se considera que los procesos de codificación y almacenamiento se encuentran relativamente conservados. La prueba pone en evidencia las importantes dificultades de la paciente para organizar la información, así como su pobre control sobre las tareas en general. Lo anteriormente descrito apunta a deficiencias con los componentes organizativos y de control atencional del ejecutivo central.

### Test Torre de Londres

Las puntuaciones obtenidas en esta prueba, se transforman a percentiles conforme a tablas normativas por edad (Figura 10).

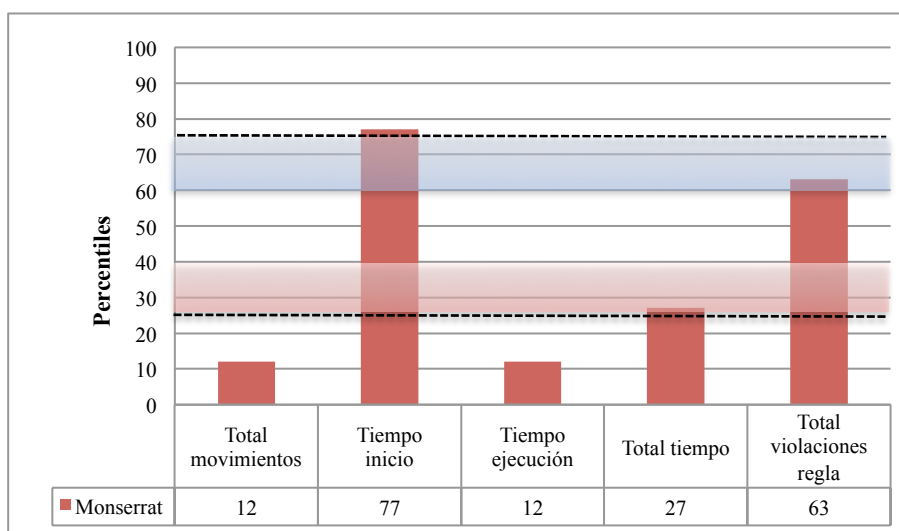


Figura 10. Resultados de Monserrat en el test Torres de Londres. Las líneas punteadas señalan los límites de normalidad (Pc. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta (PC. 61 a 75) y la roja la normalidad baja (Pc. 25 a 39).

En general el desempeño de la paciente en esta prueba fue deficiente. Solía iniciar las actividades abruptamente, sin considerar la secuencia de movimientos que debía realizar; los percentiles obtenidos por Monserrat tanto con el tiempo de ejecución como con el tiempo total de solución de las actividades, se ubicaron muy por debajo de lo normal esperado para una adolescente de su edad. Los resultados de la prueba, sugieren que Monserrat posee problemas con la velocidad de procesamiento, carece de habilidades de planeación ejecutiva, presenta dificultades para establecer y llevar a cabo estrategias para la solución de problemas, así como dificultades con algunos componentes cognitivos como la inhibición de respuesta, la memoria de trabajo y la flexibilidad mental.

### Test de Colores y Palabras STROOP

Las puntuaciones logradas en la prueba se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad (Figura 11).

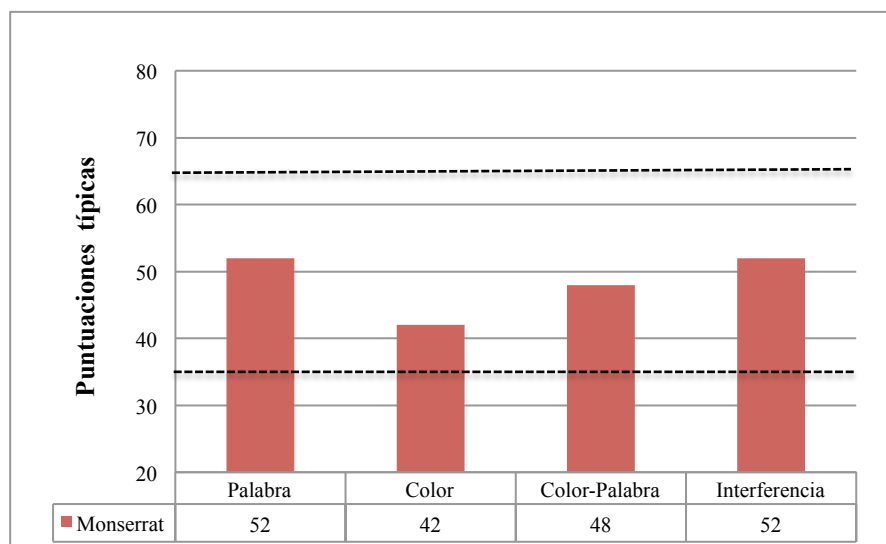


Figura 11. Resultados de Monserrat en el test Stroop. Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T.

Los resultados de la prueba, reflejan un apropiado desempeño de la paciente con la lectura de palabras y colores que suscitan respuestas verbales automáticas. En la lectura de palabras color, Monserrat mostró adecuadas capacidades para cambiar de estrategia inhibiendo respuestas habituales y ofreciendo nuevas respuestas ante nuevas exigencias estímulares. Sin

embargo, se considera que la velocidad de procesamiento se encuentra disminuida ya que las puntuaciones típicas alcanzadas en la lectura de palabras y colores, son bajas en comparación con adolescentes con similar edad cronológica. El índice de resistencia a la interferencia es adecuado.

### **9.1.2.2 Conclusión diagnóstica**

Montserrat, cuenta con un Coeficiente Intelectual Total (CIT) de 73, que la ubica dentro de una clasificación limítrofe.

Los resultados de la valoración neuropsicológica, muestran que se encuentra orientada en las tres esferas (persona, tiempo y lugar), conserva tanto el lenguaje expresivo como el impreso (de frases lógico gramaticales simples), así como el cálculo, las gnosias (visuales, táctiles y auditivas) y las praxias. Se encontró que la atención involuntaria, la memoria procedimental, semántica y autobiográfica funcionan apropiadamente. Montserrat posee adecuadas capacidades para evaluar y utilizar experiencias pasadas, al igual que capacidades para demostrar información práctica, sentido común y juicio.

Por otro lado, Montserrat presenta dificultades con el lenguaje impreso de frases lógico gramaticales complejas y con los procesos de lecto-escritura. En las pruebas que evalúan la atención focalizada, selectiva, sostenida, y el *span* atencional, el desempeño de Montserrat fue deficiente, refiriendo una inadecuada capacidad atencional. Respecto a la memoria, se encontraron dificultades con la memoria a corto plazo y con la evocación de información (logra evocar únicamente el 53% de la información de forma directa y con ayuda consigue evocar hasta un 80% de la información).

Las capacidades de formación de conceptos no verbales, análisis visuoespacial, organización perceptual y ubicación espacial de los elementos se encontraron deterioradas. En cuanto a las funciones ejecutivas, la paciente exhibe dificultades con la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la planeación, la inhibición y la metacognición. Es importante mencionar que la velocidad de procesamiento de Montserrat, suele deteriorarse cuando la actividad que realiza exige un mayor esfuerzo cognitivo.

Monserrat fue tratada con cirugía y QT, por un xantastrocitoma pleomórfico talámico izquierdo. Butler y Haser (2006), reportaron que niños sometidos a tratamiento quirúrgico, suelen presentar importantes deficiencias visuoespaciales, con la QT, se han descrito dificultades de aprendizaje, problemas de percepción visual, memoria, velocidad de procesamiento y en las pruebas de inteligencia, los pacientes suelen exhibir un CI por debajo lo normal esperado para su edad (Buttler & Haser, 2006; Aarsen et al., 2009). Las funciones cognitivas que se encontraron alteradas en Monserrat, concuerdan con las descritas en niños tratados con cirugía y QT.

En cuanto a los problemas de memoria, las mayores deficiencias en pacientes sometidos a QT, según Wefel, Witgert y Meyers (2008), son de evocación de información más que de retención, dificultades que coinciden con las observadas en la paciente.

Monserrat en la evaluación exhibió importantes problemas para el desarrollo de estrategias mentales, así como, con la organización de actividades mentales complejas, lo cual repercutió de manera específica en tareas de aprendizaje. Koziol y Budding (2009), reportaron que pacientes con lesiones en el circuito frontal dorsolateral que además incluyen lesiones en el sistema frontoestriatal, suelen tener problemas con este tipo de tareas. Respecto a este último punto, Gururangan (2009), describió que las alteraciones en la SB y gris a consecuencia de la QT, afectan las conexiones fronto-subcorticales.

Los detrimentos cognitivos descubiertos en Monserrat, sugieren la presencia de un síndrome frontal de predominio dorsolateral debido a una lesión en el circuito frontal dorsolateral (parte de la corteza dorsolateral proyecta hacia la parte más dorsolateral del núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral y al núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo, desde donde vuelve a proyectar a la corteza dorsolateral). Lesiones en este circuito típicamente incluyen déficits en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Lichter & Cummings, 2001). Por lo tanto, se considera que el bajo coeficiente intelectual, los problemas de atención, memoria, organización perceptual y funciones ejecutivas de Monserrat, se deben tanto a la ubicación del tumor como a los tratamientos oncológicos a los que fue sometida.

Al momento de la valoración, Monserrat presentaba problemas con el lenguaje impresivo de frases lógico gramaticales complejas, dichas alteraciones suelen presentarse cuando se lesiona o se obstaculiza la conexión entre la corteza parieto-temporo-occipital y el núcleo pulvinar del tálamo (Bartolomé & Fernández, 2004). Los problemas de lenguaje, más las deficiencias visuales que sufre Monserrat, podrían ser los causantes de las dificultades con los procesos de lecto-escritura que presenta.

### **9.1.3 Caso 3 “Ana”**

Ana es una adolescente originaria de México Distrito Federal, que al momento de la evaluación radicaba en Toluca, tenía 13 años de edad, cursaba el segundo de secundaria, su dominación manual es diestra y su lengua materna el español. La paciente es la segunda de tres hijas, vive con sus padres y hermanas en casa propia que cuenta con todos los servicios intra y extra domiciliarios. El padre es el único responsable de la economía familiar. Ana no posee antecedentes heredo familiares relevantes para la investigación.

Durante la gestación la madre no sufrió de ninguna complicación médica, emocional, ni de alimentación y negó el consumo de cualquier sustancia tóxica. El nacimiento de Ana se realizó por cesárea programada en un hospital del “IMSS” a las 36 semanas de gestación, debido a circular de cordón; la paciente lloró y respiró al nacer y no presentó datos de sufrimiento fetal ni fue necesario el uso de incubadora. Ana pesó al nacer 3.200 g.

El desarrollo motor, del lenguaje y el control de esfínteres se efectuaron dentro de parámetros normales. Ana fue descrita por sus padres como una niña sana y durante su desarrollo la enfermedad de mayor relevancia que presentó fue varicela a los 2 años. Actualmente, presenta problemas con el control de esfínteres (enuresis) y mioclonías en la mano izquierda que se iniciaron después de recibir los tratamientos oncológicos.

Ana cursó el pre-escolar a los 5 años e inició la primaria a los 6 años en una institución pública, a la fecha cursa el segundo de secundaria también en una escuela pública. No perdió ningún grado académico. Sus maestros no tienen quejas respecto a la conducta o al desempeño

académico de Ana, al contrario, consideran que es muy valiente y la apoyan con las labores escolares.

Los padres reportan que Ana solía ser una excelente alumna, pero actualmente se niega a realizar las actividades académicas, le molesta ir a clases y tiende a faltar mucho a la escuela, tanto por sus citas médicas como por la presencia de mioclonías en la mano izquierda que suelen exacerbarse cuando está en la escuela y por las cuales los maestros suelen llamar a la madre para que vaya por ella, temiendo que pueda sufrir alguna convulsión.

Emocionalmente es descrita por sus familiares como impulsiva, caprichosa, ansiosa, nerviosa, berrinchuda y suele reaccionar de forma violenta sin razón alguna; conductas nada frecuentes en ella antes del inicio de su enfermedad.

La paciente, al momento de la investigación presentaba un diagnóstico de astrocitoma fibrilar de tálamo bilateral. Ana fue valorada en forma multidisciplinaria por los servicios de neurología, oncología y neurocirugía pediátrica.

Su padecimiento médico inicia el 5 enero del 2011, con cefaleas y crisis convulsivas aparentemente tónico clónicas generalizadas. Los padres de la niña la llevaron a un médico particular en Toluca, quien indicó que Ana estaba sana. El 2 de marzo del mismo año Ana convulsionó por segunda vez, presentando además náusea y cefalea; los padres llevaron a la paciente con el médico que la había explorado después de su sufrir su primera convulsión; el médico dio a los padres un diagnóstico similar al anterior “la niña está sana”. Ana fue sometida a un estudio electroencefalográfico (EEG) a sugerencia de su médico, en el cual no se identificó ninguna anormalidad.

En marzo del 2011, Ana convulsionó en tres ocasiones el mismo día, los padres decidieron llevarla al Centro Médico Nacional “LA RAZA” en la ciudad de México D. F. El 5 de marzo del 2011, por medio de una TAC se identificó en Ana, una lesión tumoral que condicionaba hidrocefalia.

El 12 de abril del mismo año, por un estudio de IRMf, se corroboró la presencia de una lesión tumoral que condicionaba hidrocefalia; el diagnóstico del estudio describía un probable germinoma bilateral contra astrocitoma talámico.

El 15 de abril, se intervino quirúrgicamente a la paciente, el abordaje fue una tercer ventriculostomía, y también se realizó una toma de biopsia por neuroendoscópio; el diagnóstico de ingreso a cirugía fue de lesión talámica tumoral con hidrocefalia y el diagnóstico post-operatorio fue de lesión talámica bilateral con infiltración en la cisterna interpeduncular e hidrocefalia. El 20 de abril del 2011, por un estudio patológico realizado en la muestra neoplásica obtenida por la biopsia, se concluyó que se trataba de un astrocitoma difuso grado II.

Ana recibió QT y RT como tratamiento antineoplásico. Posterior a los tratamientos inició con mioclonías que según los padres, suelen desaparecer cuando está tranquila y se exacerban en situaciones de tensión; el servicio de neurología indicó que las mioclonías están relacionadas con la ansiedad ya que no se encontraron datos clínicos.

Por el tipo de tumor y su localización, en junio del 2011 el servicio de oncología pediátrica decide iniciar tratamiento en función a QT bajo en esquema de primera línea ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) más Temozolamida (TMZ), Ana recibió tres ciclos de QT bajo el esquema de primera línea. En agosto del 2011, se decide cambiar el esquema del tratamiento a uno de segunda línea, ya que no se observó una respuesta favorable; la paciente recibió 3 ciclos de QT bajo un esquema en base a vincristina (VCR), cisplatino (CIS), carmustina (BCNU), prednisona (PDN), temozolamida (TMZ).

En septiembre y diciembre del mismo año, recibe sus dos últimos ciclos de QT de segunda línea. (VCR, CIS, BCNU, PDN, TMZ). En octubre del 2011, el servicio de oncología pediátrica decide iniciar tratamiento médico en base a RT como tratamiento adyuvante. Ana recibió un total de 23 sesiones que iniciaron el 18 de octubre y concluyeron el 2 de diciembre; la dosis que se administró a la paciente fue de 50 cGy (centigray) en 10 FX (fracciones) de TMZ a 75mg/m<sup>2</sup>.



### 9.1.3.1 Resultados de las pruebas neuropsicológicas

#### Escala Wechsler de Inteligencia para niños WISC-IV

Las puntuaciones logradas se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad (Figura 12).

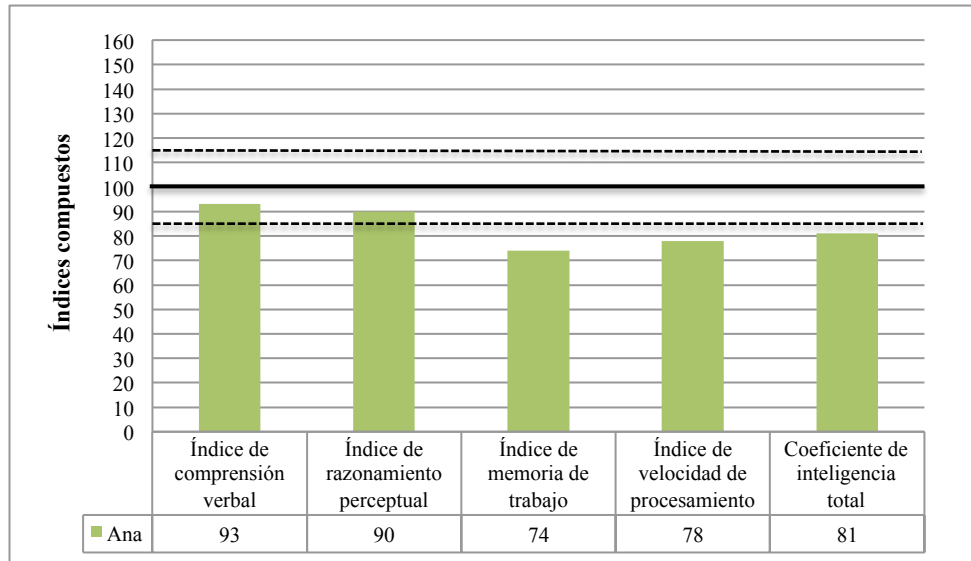


Figura 12. Puntuaciones compuestas del WISC-IV obtenidas por Ana. La línea indica la puntuación promedio, las punteadas señalan la puntuación estándar equivalente a 15 puntos (+1/-1 DE).

Ana obtuvo un CIT de 81, que la ubica dentro de una clasificación promedio bajo. Los índices que obtuvieron las puntuaciones más altas y que se situaron dentro de un rango promedio, fueron el de razonamiento perceptual (IRP) y el de comprensión verbal (ICV) que describen un adecuado funcionamiento de las capacidades de razonamiento no verbal, perceptual, espacial y de integración viso-motora, así como, de adecuadas facultades de comprensión verbal, formación de conceptos y de razonamiento verbal.

El índice de velocidad de procesamiento (IVP) y el de memoria de trabajo (IMT), se situaron como limítrofes, refiriendo un deficiente desempeño de la paciente en tareas de discriminación visual, velocidad de respuesta, velocidad motora, así como, en las que requieren de cierta capacidad para retener temporalmente en la memoria información con el fin de trabajar con ella y generar un resultado.

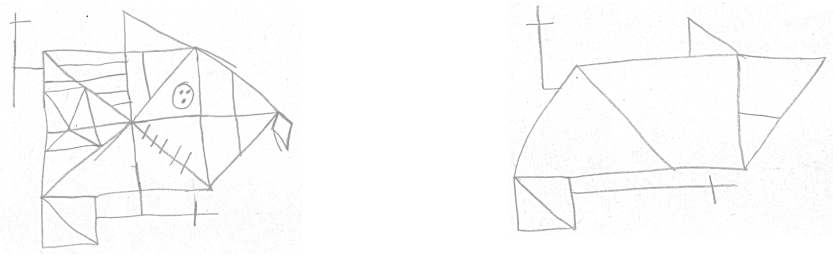
## Test de Atención de los Cinco Dígitos FDT

Las puntuaciones alcanzadas en esta prueba, se transforman en centiles y puntuaciones típicas, para lo cual existen baremos para niños, adolescentes y adultos.

En el FDT las puntuaciones obtenidas por la paciente, tanto en los procesos automáticos (lectura y conteo) como en los procesos controlados (elección y alternancia), obtuvieron percentiles extremadamente bajos (por debajo del percentil 10). Por los resultados, se considera que Ana posee importantes deficiencias con las capacidades para acceder a conceptos verbales, con los procesos de alternancia, de elección, de control de la interferencia, de atención sostenida y de velocidad de procesamiento.

## Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas de REY

Las puntuaciones conseguidas se transforman en percentiles en tablas normativas por edad (Figura 13).



<i>Copia</i>		<i>Memoria</i>	
<i>Percentil</i>	99	<i>Percentil</i>	1

Figura 13. Resultados de Ana en el test de la figura de REY.

La ejecución de Ana en la fase de copia, sugiere que es capaz de organizar datos dentro de una estructura, en la que cada parte tiene una función con el todo. En la fase de memoria la paciente no consiguió evocar lo percibido. Por lo anteriormente descrito, se considera que Ana posee adecuadas habilidades para el análisis visuoespacial, pero la memoria visual se muestra importantemente deteriorada. Las deficiencias con la memoria

visual, se asocian con problemas de atención y planificación sugiriendo un posible deterioro con los procesos de la memoria estratégica en la corteza pre-frontal.

### **Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense en su versión Infantil TAVECI**

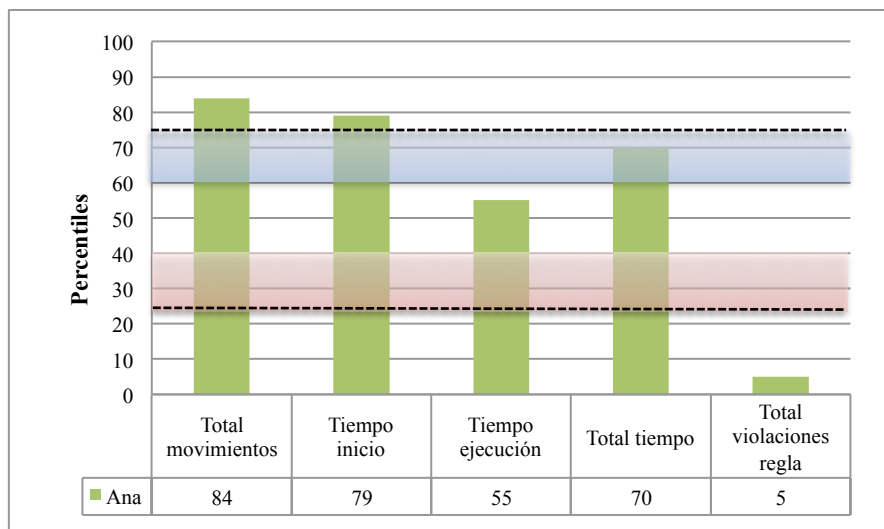
Los baremos de esta prueba se encuentran en puntuaciones z y distribuidos en 7 grupos de edad. En el test de aprendizaje verbal TAVECI, Ana exhibió una curva de aprendizaje de palabras que osciló entre 7 y 8 palabras. La paciente evocó 8 palabras en los ensayos 1, 3 y 4 y en los ensayos 2 y 5 únicamente 7 palabras; el estancamiento en el recuerdo de palabras sugiere que los recursos de la paciente han alcanzado su límite. El deficiente aprendizaje de palabras, es el resultado del inconsistente uso de las estrategias de aprendizaje que se traduce en deficiencias para mantener un plan de trabajo (control ejecutivo).

En el recuerdo de palabras a corto plazo como a largo plazo, únicamente recordó 7 y 6 palabras respectivamente, pero fueron acompañadas de suficientes perseveraciones e intrusiones que sugieren un inadecuado funcionamiento de los componentes frontales del sistema de memoria (procesador central). En cuanto a la prueba de reconocimiento, logró recordar 11 de las 15 palabras de la lista, lo cual sugiere que la paciente aprendió a discriminar las palabras de la lista de aprendizaje de cualquier otra palabra, revelando que el sistema asociativo de memoria (sistema hipocámpico) presenta un relativo buen funcionamiento.

Ana en la prueba mostró fallas con la evocación de palabras, ya que únicamente fue capaz de evocar el 53% de las palabras aprendidas de forma inmediata o con un intervalo de tiempo, pero en el reconocimiento de palabras pudo evocar el 73% de las palabras, por lo que se considera que los procesos de codificación y almacenamiento se encuentran conservados. Ana aborda el aprendizaje sin un plan, su control sobre las palabras y la prueba en general fue pobre, ya que utilizó las estrategias de aprendizaje de forma asistemática, lo cual repercutió desfavorablemente en el aprendizaje de palabras (mal funcionamiento de los componentes organizativos y de control atencional del ejecutivo central).

## Test Torre de Londres

Las puntuaciones obtenidas se transforman a percentiles conforme a tablas normativas por edad (Figura 14).



**Figura 14.** Resultados de Ana en el test Torres de Londres. Las líneas punteadas señalan los límites de normalidad (Pc. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta (PC. 61 a 75) y la roja la normalidad baja (Pc. 25 a 39).

Por el total de movimientos realizados en la prueba (puntuación total), se podría considerar que Ana posee adecuadas capacidades para establecer y llevar a cabo estrategias para la solución de problemas, pero estos resultados fueron acompañados de varias violaciones a la regla. Ana solía utilizar estrategias no permitidas para solucionar las actividades, sugiriendo problemas con las reglas que gobiernan la conducta. El tiempo de inicio de las tareas, indican un estilo relativamente rápido e impulsivo de planificación; el tiempo total de ejecución y solución de los problemas, se beneficiaron de las violaciones a la regla, ya que la paciente solía realizar movimientos no permitidos para concluir rápidamente con la actividad.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que Ana carece de capacidades para establecer y llevar a cabo estrategias para la solución de problemas, dificultades de memoria de trabajo, flexibilidad mental, inhibición de conductas, además de, conflictos para respetar reglas y normas.

## Test de Colores y Palabras STROOP

Las puntuaciones obtenidas se transforman en puntuaciones típicas conforme a tablas normativas elaboradas por edad (Figura 15).

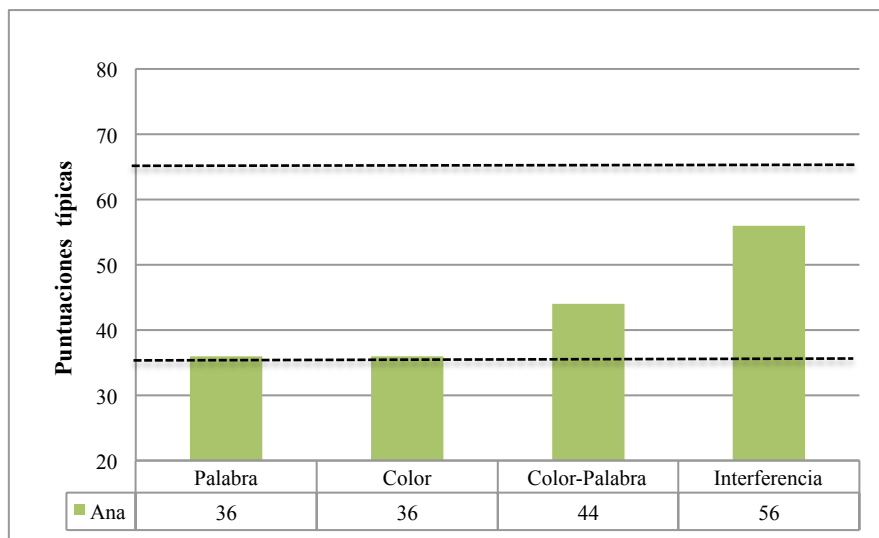


Figura 15. Resultados de Ana en el test STROOP. Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T.

Estos datos muestran un desempeño normal bajo en la lectura de palabras y colores, sugiriendo dificultades con los procesos automáticos de respuestas verbales. En la lectura de palabra color, el desempeño de Ana fue superior, logro cambiar de estrategia inhibiendo respuestas habituales y ofreciendo nuevas respuestas ante nuevas exigencias estímulares; sin embargo, se identificaron problemas con la velocidad de procesamiento, ya que los percentiles alcanzados en la lectura de palabras y colores, son bajos en comparación con adolescentes de similar edad cronológica.

### 9.1.3.2 Conclusión diagnóstica

Ana, cuenta con una capacidad intelectual ubicada en un rango promedio bajo (CIT=81).

Los resultados de la valoración neuropsicológica muestran que la paciente se encuentra orientada en las tres esferas, conserva las praxias, las gnosias (visuales, táctiles y auditivas), el

lenguaje expresivo e impreso, los procesos de lecto-escritura, las capacidades de organización visual, visuoespacial y de visoconstrucción. La atención involuntaria de Ana es normal, reacciona adecuadamente a estímulos inesperados. Respecto a la memoria, se identificó que la memoria procedimental, autobiográfica y semántica se encuentran en rangos normales esperados para su edad. Se considera que Ana, es capaz de integrar y sintetizar diferentes tipos de información, posee un adecuado conocimiento de las normas sociales, así como, juicio, sentido común y madurez social.

Por otro lado, la paciente exhibió un deficiente razonamiento aritmético y dificultades con los procesos automáticos de respuestas verbales; en cuanto a la atención, Ana presenta problemas de atención focalizada, sostenida, selectiva, así como un bajo span atencional que sugieren inadecuadas capacidades atencionales. Respecto a la memoria, la paciente posee dificultades con la memoria a corto plazo, la memoria visual, así como con la evocación de información, ya que fue capaz de evocar únicamente el 53% de la información de forma directa, pero con ayudas consigue evocar hasta un 73% de la información.

El desempeño de Ana en tareas que requieren el aprendizaje de palabras fue inadecuado, describiendo deficientes capacidades para lograr un aprendizaje exitoso. En cuanto a las funciones ejecutivas, exhibe problemas de memoria de trabajo, planeación, inhibición, flexibilidad cognitiva y metacognición; es importante mencionar que la velocidad de procesamiento se encontró importantemente deteriorada, ya que en la mayoría de las subpruebas que evalúan este proceso obtuvo puntuaciones bajas.

La paciente fue sometida a RT y QT, para tratar un astrocitoma de tálamo bilateral. Según Carpentiere et al., (2003), las deficiencias cognitivas ocasionadas por los tratamientos oncológicos (RT y QT), se deben a su elevado grado de neurotoxicidad que generan cambios tanto en la SB como en la sustancia gris. Diversas investigaciones reportan que los niños sometidos a RT y QT, para tratar un tumor supratentorial, suelen exhibir un CI con una desviación estándar por debajo de la población normal, así como, deficiencias de memoria, percepción visual, aprendizaje, atención y velocidad de procesamiento (Splieger et al., 2004;

Butler & Haser, 2006). Deficiencias con las funciones ejecutivas, fueron descritas por Butler et al. (1994), en niños sometidos a RT.

Ana posee dificultades con el desarrollo de estrategias mentales que facilitan el proceso de aprendizaje, así como con la organización de actividades mentales complejas necesarias para un adecuado almacenamiento y recuerdo de la información; pacientes con lesiones tanto en el circuito frontal dorsolateral como en el circuito frontoestriatal, suelen exhibir deficiencias similares (Koziol & Budding 2009).

Los problemas de Ana con la recuperación de información y con las funciones ejecutivas, más que con la consolidación de información, se han descrito en niños sometidos tanto a QT como a RT. Gururangan (2009), describió que las alteraciones en la SB a consecuencia de los tratamientos oncológicos, afectan a las conexiones fronto-subcorticales y en menor grado a las del hipocampo. Por lo anteriormente descrito, se considera que los problemas de memoria y aprendizaje identificados en Ana, se deben tanto a la ubicación del tumor como a los tratamientos oncológicos que recibió.

Los resultados de las pruebas aplicadas a la paciente, dan a conocer la presencia de un síndrome frontal de predominio dorsolateral, debido a una lesión en el circuito frontal dorsolateral (parte de la corteza dorsolateral se proyecta hacia la parte más dorsolateral del núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral y al núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo, desde donde vuelve a proyectarse a la corteza dorsolateral).

Las consecuencias principales de lesiones en este circuito incluyen déficits de atención (selectiva, sostenida y dividida), memoria y de funciones ejecutivas (memoria de trabajo, planificación, flexibilidad cognitiva e inhibición) (Lichter & Cummings, 2001).

Por los datos recabados en la entrevista a los padres y por lo observado durante la evaluación neuropsicológica, se considera que el circuito orbitolateral (se origina en la corteza prefrontal orbitolateral, se proyecta hacia el núcleo caudado ventromedial, después hacia el pálido mediodorsal, para continuar a la sustancia negra rostromedial y a los núcleos ventral

anterior y medial del tálamo, desde donde vuelve al córtex prefrontal orbital), también se encuentra afectado, ya que Ana exhibe conductas típicas de paciente con lesiones en este circuito (cambios de personalidad que incluyen escasas habilidades sociales, problemas con la inhibición de respuesta, incapacidad para evaluar consecuencias, poca atención a normas sociales, irritabilidad, labilidad emocional e incapacidad para el análisis de riesgo-beneficio). (Haber & Calzavara, 2009).

Al momento de la valoración, la paciente presentaba problemas con el control voluntario del movimiento de su mano derecha (mioclonías), dicho movimiento involuntario puede ser el resultado de un compromiso del circuito motor, considerando la magnitud del tumor (el circuito motor involucra áreas motoras, premotoras, motoras suplementarias y la corteza somestésica, este circuito pasa por el putamen, por regiones posteriores y ventrales del pálido y por el núcleo ventro lateral del tálamo y de ahí se proyecta de regreso hacia la corteza motora suplementaria), este circuito está implicado en los síntomas clásicos de desórdenes de movimiento (Koziol & Budding, 2009; Martínez-Lage et al. 2002).

## **9.2 Análisis Comparativo de los Casos de Estudio**

### **9.2.1 Antecedentes personales, historia médica, diagnóstico y tratamiento**

En la tabla 7, se detalla la información obtenida con la entrevista realizada a los padres como y a través de la revisión de los expedientes clínicos de cada caso. Los casos de estudio fueron mujeres de 13, 14 y 15 años de edad, de los cuales dos casos (Mónica y Ana) cursaban la secundaria y uno de los casos (Montserrat) la preparatoria.

Ninguno de los casos de investigación presenta antecedentes heredo-familiares relevantes para la investigación. Respecto a los antecedentes gineco-obstétricos, sólo un caso (Mónica) reportó complicaciones durante la gestación (amenaza de aborto); las gestaciones de los 3 casos de estudio fueron en término, uno de los casos (Mónica) nació por parto eutócico y dos de los casos (Ana y Montserrat) por cesáreas programadas debido a circular de cordón.



**Tabla 7. Análisis comparativo de los antecedentes personales, historia médica, diagnóstico y tratamiento de los casos de estudio.**

<b>Caso</b>	<b>Antecedentes gineco-obstétricos</b>	<b>Desarrollo motor, lenguaje y control de esfínteres</b>	<b>Enfermedades importantes</b>	<b>Antecedentes académicos</b>	<b>Edad de inicio y sintomatología de su padecimiento actual</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Personalidad y emociones</b>	<b>Tratamientos</b>	<b>Estado médico actual.</b>
Mónica. Mujer. 14 años 2do de secundaria.	Embarazo con complicaciones (amenaza de aborto).  El nacimiento fue en termino por cesaría programada (por circular de cordón).  Sin complicaciones durante o después del nacimiento.  APGAR 9/10	Desarrollo motor normal.  Desarrollo del lenguaje normal  Control de esfínteres a los 2 años 6 meses.	Amigdalitis de nacimiento	No se reportaron dificultades académicas antes de iniciar con su padecimiento actual.  Al momento de realizar la investigación se reportaron dificultades académicas por problemas de atención, memoria y aprendizaje	A los 7 años iniciaron sus crisis epilépticas.  Hidrocefalia.  Deficiencias visuales (astigmatismo, hipermetropía, atrofia óptica derecha y una discreta debilidad visual izquierda) secundarios a tratamiento oncológico (cirugía).  Hipotiroidismo.	"Astrocitoma pilocítico frontal derecho con extensión supraquiasmática y tálamo".	No se reportaron cambios relevantes de personalidad ni conducta en la paciente.	Craneotomía perifrontal derecha con resección del 60% de la lesión.	En vigilancia por el servicio de oncología pediátrica.
Montserrat. Mujer. 15 años. 1ero de preparatoria.	Embarazo sin complicaciones.  El nacimiento fue en termino por parto eutócico.  Sin complicaciones durante o después del nacimiento .  A la semana de nacida exhibió un cuadro de ictericia	Desarrollo motor normal.  Desarrollo del lenguaje normal  Control de esfínteres a los 2 años.	Sufrió varicela a los 11 años.	No se reportaron dificultades académicas antes de iniciar con su padecimiento actual.  Después de recibir los tratamientos oncológicos se reportaron deficiencias con la lectura (tartamudea al leer) y la escritura (confunde letras).	A los 9 años presentó cefaleas holocraneales.  A los 11 años las cefaleas se presentaron conjuntamente a nauseas, emesis y lipotimia.  Hidrocefalia,	"Xantastrocitoma a pleomórfico talámico izquierdo".	No se reportaron cambios relevantes de personalidad ni conducta en la paciente.	Resección parcial de la lesión y colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal.  Recibió 3 ciclos de quimioterapia de primera línea y 5 ciclos de segunda línea.	En vigilancia por el servicio de oncología y neurocirugía pediátrica.
Ana. Mujer. 13 años. 2do de secundaria.	Embarazo sin complicaciones.  El nacimiento fue en termino por cesaría programada (por circular de cordón).  Sin complicaciones durante o después del nacimiento	Desarrollo motor normal.  Desarrollo del lenguaje normal  Control de esfínteres a los 3 años.  Al momento de la valoración presentaba problemas de enuresis.	Sufrió varicela a los 2 años.	No se reportaron dificultades académicas antes de iniciar con su padecimiento actual.  Después de recibir los tratamientos oncológicos no se reportaron problemas académicos por parte de los maestros, pero Ana se niega a realizar las actividades académicas.	A los 11 años presento crisis epilépticas, asociadas a cefaleas y emesis  Hidrocefalia  Mioclonías secundarias a tratamiento oncológico.	"Astrocitoma fibrilar de tálamo bilateral".	Ana es descrita como impulsiva, caprichosa, ansiosa, nerviosa, berrinchuda desafiante y violenta, conductas nada frecuentes en ella antes del inicio de su enfermedad.	Biopsia y derivación ventriculoperitoneal.  Recibió 3 ciclos de quimioterapia de primera línea.  Se modificó por respuesta parcial a quimioterapia de segunda línea y recibió 5 ciclos.  Recibió 23 sesiones de radioterapia.	En vigilancia por el servicio de oncología pediátrica.

Ninguno de los casos presentó complicaciones médicas durante o después del nacimiento. Uno de los casos a la semana de nacida sufrió un cuadro de ictericia para lo cual recibió atención médica.

El desarrollo motor, del lenguaje y el control de esfínteres, en los 3 casos se realizaron dentro de parámetros esperados. Actualmente uno de los casos de investigación (Ana) presenta problemas de enuresis.

Respecto a los padecimientos médicos relevantes, uno de los casos (Mónica) sufrió de constantes amigdalitis (según refiere la madre desde su nacimiento) por lo cual recibió elevadas dosis de antibióticos para su tratamiento; dos de los tres casos (Ana y Monserrat) padecieron de varicela a los 2 y 11 años respectivamente.

El desempeño académico de las tres participantes del estudio, fue descrito como bueno antes de la aparición de la neoplasia, pero después de iniciar con la sintomatología y recibir los tratamientos oncológicos, dos de los tres casos fueron descritos con dificultades académicas. Uno de los casos (Monserrat), presenta dificultades de escritura (confunde letras) y lectura (tartamudea), otro de los casos (Mónica) fue descrito con dificultades de aprendizaje y el tercer caso (Ana), si bien no se refieren problemas de aprendizaje se niega a realizar las actividades académicas y suele faltar frecuentemente a la escuela.

En la esfera emocional, sólo uno de los tres casos de estudio (Ana), presenta cambios importantes de personalidad y conducta, siendo descrita como impulsiva, caprichosa, ansiosa, nerviosa, berrinchuda, desafiante y violenta, conductas nada frecuentes en ella antes del inicio de su enfermedad.

Dos de los casos de estudio (Mónica y Monserrat), iniciaron con la sintomatología neoplásica durante la primera década de vida (7 y 9 años), el caso restante (Ana) inició con la sintomatología a los 11 años de edad. Dos de los casos (Monserrat y Ana) principiaron su padecimiento con cefaleas y en uno de los casos (Ana) las cefaleas se presentaron acompañadas de emesis. Dos de los casos de investigación (Mónica y Ana), presentaron crisis

convulsivas al inicio de su sintomatología, el otro caso de estudio (Montserrat) sufrió problemas de emesis, náuseas y lipotimias 2 años después de iniciar con su cuadro clínico. Los 3 casos sufrieron de hidrocefalia como secuela del crecimiento tumoral.

Actualmente uno de los casos (Mónica) sufre de hipotiroidismo y presenta importantes deficiencias visuales (astigmatismo e hipermetropía, atrofia óptica derecha y debilidad visual izquierda) y uno de los tres casos de estudio (Ana) reporta mioclonías.

Los tres casos fueron diagnosticados con algún tipo de astrocitoma talámico, pero con diferente localización anatómica; uno de los casos (Mónica) sufre de un astrocitoma pilocítico frontal derecho con extensión supraquiasmática y al tálamo, otro de un xantastrocitoma pleomórfico talámico izquierdo (Montserrat) y, el tercer caso (Ana), de un astrocitoma fibrilar de tálamo bilateral.

Los tres casos fueron sometidos a cirugía como parte de su tratamiento oncológico; en dos de los casos (Montserrat y Mónica) se realizó una resección parcial de la masa tumoral y en el otro caso (Ana) únicamente se pudieron tomar muestras de la neoplasia debido a su ubicación. En dos de los casos (Montserrat y Ana) se efectuó una derivación ventrículo peritoneal.

Dos de los tres de casos de investigación (Montserrat y Ana), fueron tratadas con QT, recibiendo 3 ciclos de quimioterapia de primera línea y 5 ciclos de quimioterapia de segunda línea. Sólo un caso (Ana) fue sometido a RT, recibiendo un total de 23 sesiones. Actualmente los 3 casos se encuentran en vigilancia por el servicio de oncología pediátrica del Centro Medico Nacional “LA RAZA”.

### **9.2.2 Pruebas neuropsicológicas**

A continuación se detallarán los resultados obtenidos a través de la batería de instrumentos neuropsicológicos aplicados a los casos de estudio.

## Escala Wechsler de Inteligencia para niños WISC-IV

Los resultados de la escala de inteligencia WISC-IV se presentan en la Figura 16.

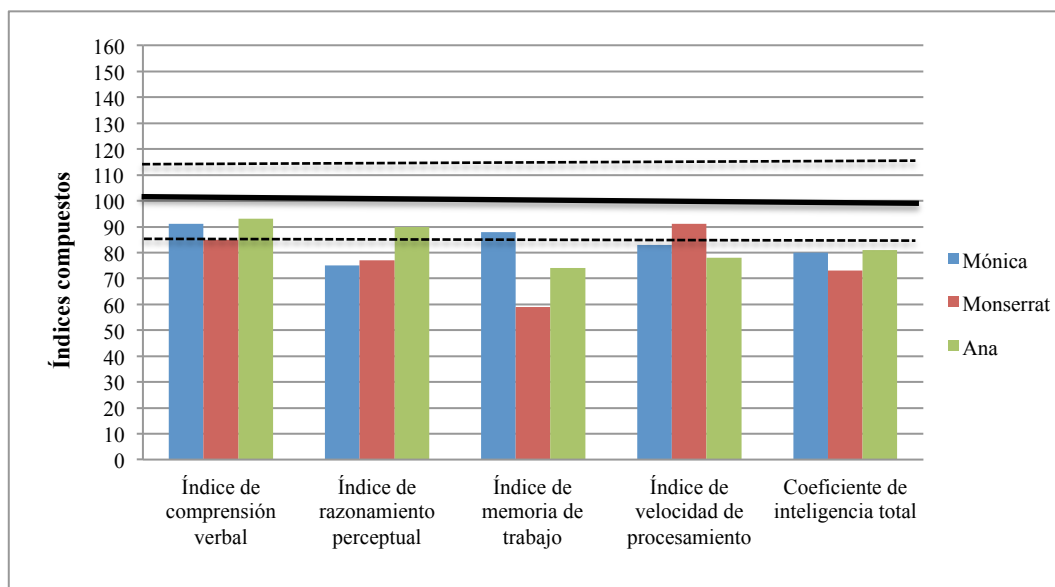


Figura 16. Puntuaciones compuestas obtenidas por los tres casos de estudio en el WISC-IV. La línea indica la puntuación promedio, las punteadas señalan la puntuación estándar equivalente a 15 puntos (+1/-1 DE).

El CIT de dos de los tres casos (Mónica y Ana), se ubicó como promedio bajo y en el caso restante (Monserrat) como limítrofe.

Dos de los casos de investigación, obtuvieron las puntuaciones más elevadas (Mónica y Ana) en el índice de comprensión verbal (ICV), el tercer caso (Monserrat) la obtuvo en el índice de velocidad de procesamiento (IVP). En los tres casos de estudio, los índices se situaron como promedio. Las puntuaciones más bajas en dos de los casos (Monserrat y Ana), se identificaron en el índice de memoria de trabajo (IMT), ubicándose como limítrofe y extremadamente baja respectivamente y en el tercer caso (Mónica), fue el índice de razonamiento perceptual (IRP) que se situó como extremadamente baja.

El coeficiente intelectual de las tres participantes se ubicó por debajo de lo normal esperado en comparación con adolescentes de similar edad cronológica. Se considera que en general los tres casos de estudio poseen adecuadas habilidades de formación de conceptos

verbales, de razonamiento verbal y de conocimiento adquirido del entorno, lo cual refiere un adecuado nivel de funcionamiento de la memoria de procedimiento y la memoria semántica. Respecto a las debilidades cognitivas, dos de los tres casos de estudio (Montserrat y Ana) poseen deficiencias con la manipulación mental de la información y uno de los casos (Mónica) sufre de importantes dificultades de razonamiento no verbal, perceptual, espacial y de integración viso-motora.

En la Figura 17, se presentan las sub-pruebas del WISC-IV con mayor y menor puntuación puntuaciones obtenidas por los tres casos de estudio.

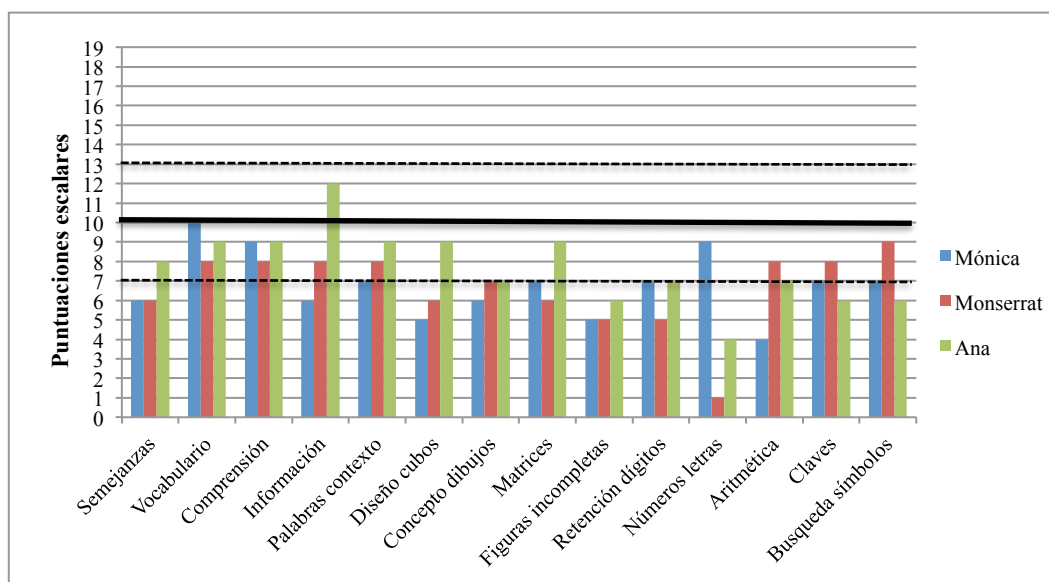


Figura 17. Puntuaciones escalares obtenidas por los tres casos estudio en las sub-pruebas del WISC-IV. La línea indica la puntuación promedio, las punteadas señalan la puntuación estándar equivalente a 3 puntos (+1/-1 DE).

En los tres casos de investigación las puntuaciones más elevadas variaron por sujeto, pero todas se ubicaron como promedio. En dos de los tres casos de estudio (Mónica y Ana), las puntuaciones más elevadas (Información y vocabulario) son sub-pruebas del índice de comprensión verbal (ICV); en el tercer caso (Montserrat) la sub-prueba de búsqueda de símbolos, del índice de velocidad de procesamiento (IVP) fue la que mayores puntuaciones obtuvo. Los tres casos de estudio, obtuvieron puntuaciones promedio en las sub-pruebas de vocabulario y comprensión, sugiriendo que poseen una adecuada reserva de conocimientos y que las capacidades para evaluar y utilizar experiencias pasadas, al igual que las capacidades

para demostrar información práctica, sentido común y juicio, funcionan adecuadamente. Respecto a las sub-pruebas de menor puntuación, en dos de los tres casos (Ana y Monserrat) la sub-prueba de números y letras presentó las puntuaciones más bajas y en el caso restante (Mónica) fue la sub-prueba de aritmética; dichas sub-pruebas son parte del índice de memoria de trabajo, describiendo que los tres casos de estudio poseen importantes dificultades con la manipulación mental de la información.

### Test de Atención de los Cinco Dígitos FDT

Los resultados del test FDT, se resumen en la Figura 18. Los tres casos de investigación consiguieron percentiles que se ubican por debajo de lo normal esperado, pero dos de los tres casos (Mónica y Ana) obtuvieron percentiles extremadamente bajos. Por lo tanto, se considera que la atención sostenida, la velocidad de procesamiento, la capacidad para acceder a conceptos verbales, los procesos de alternancia, de elección, de control de la interferencia, inhibición y flexibilidad cognitiva, exponen importantes déficits en los tres casos de estudio.

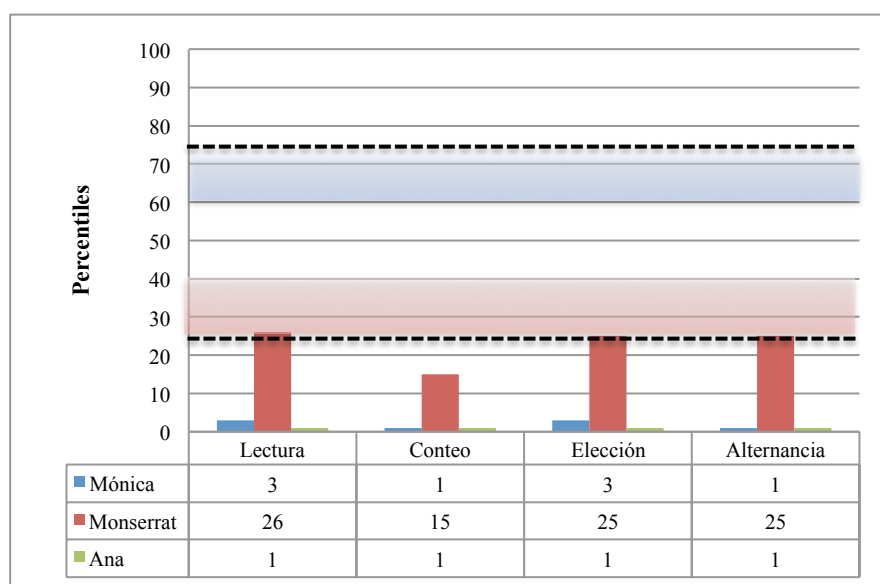


Figura 18. Resultados de los tres casos de estudio en el test FDT. Las líneas punteadas señalan los límites de normalidad (PC. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta (PC. 61 a 75) y la roja la normalidad baja Pc. 25 a 39.

## Pruebas de memoria

Los test utilizados para evaluar la memoria fueron el test TAVECI y el test de la figura de REY.

### Test de Copia y de Reproducción de Memoria de Figuras Geométricas Complejas de REY

En la Figura 19, se describen los resultados obtenidos por los tres casos de estudio en el test de la figura de REY. Para su aplicación y calificación se divide la prueba en dos fases (fase de copia y de memoria).

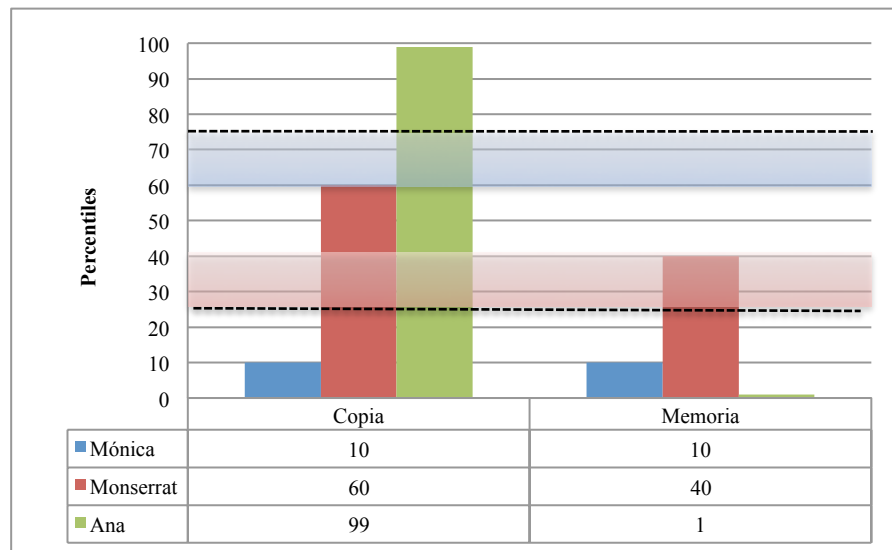


Figura 19. Resultados de los tres casos de estudio en el test de la figura de REY. Las líneas punteadas señalan los límites de normalidad (Pc. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta (PC. 61 a 75) y la roja la normalidad baja (Pc. 25 a 39).

En la fase de copia sólo uno de los casos (Ana), logró realizar la prueba dentro de parámetros normales altos, otro de los casos (Monserrat) presentó una ejecución dentro de lo normal y el caso restante (Mónica) se ubicó muy por debajo de lo normal esperado, sugiriendo importantes dificultades de percepción, análisis y organización visual. En la fase de memoria, uno de los casos (Monserrat) obtuvo puntuaciones dentro de lo normal bajo; dos de los casos de investigación (Mónica y Ana) mostraron importantes deficiencias en esta fase. Respecto al análisis comparativo, se concluye que dos de los los tres casos de estudio (Mónica y

Montserrat) poseen deficientes habilidades para el análisis visuoespacial, por lo que no lograron conservar más que una imagen incoherente y vaga del dibujo, lo cual repercutió con la evocación de la información visual; el tercer caso (Ana) presentó adecuadas habilidades para el análisis visuoespacial, pero la memoria visual se mostró importantemente deteriorada. Por lo anteriormente descrito, se considera que sólo uno de los casos (Ana) presenta problemas con la memoria visual.

### Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil TAVECI

En la tabla 8, se presentan las puntuaciones directas obtenidas por los 3 casos de estudio en la prueba.

**Tabla 8. Puntuaciones directas obtenidas por los 3 casos de estudio en la prueba TAVECI**

<b>TAVECI</b>			
<b>Variables</b>	<b>Puntuaciones Directas</b>		
	<b>Mónica</b>	<b>Montserrat</b>	<b>Ana</b>
A1	6	5	8
RI-A5	9	7	7
RI-AT	37	31	38
RI-B	6	2	3
Rg-Pr	18	29	24
Rg-Md	48	51	47
Rg-Rc	32	19	28
RL-CP	8	9	7
RL-LP	9	7	6
RC-CP	11	9	7
RC-LP	13	7	8
ESem-RI-A	10	8	10
ESem-RI-B	1	1	1
ESem-RL-CP	1	2	1
ESem-RL-LP	2	2	2
ESer-RI-A	3	5	4
ESer-RI-B	1	0	0
ESer-RL-CP	0	1	1
ESer-RL-LP	0	1	1
P	14	8	6
I-RL	1	6	6
Recon-Ac	13	12	11
FP	0	5	1

Nota: RI-A1: recuerdo inmediato del primer ensayo, RI-A5: recuerdo inmediato del quinto ensayo, RI-AT: total de palabras recordadas en los cinco ensayos, RI-B: recuerdo inmediato lista interferencia, Rg-Pr: porcentaje de palabras procedentes de la región de primacía, Rg-Md: porcentaje de palabras procedentes de la región media y Rg-Rc: porcentaje de palabras procedentes de la región de recencia, RL-CP: recuerdo libre a corto plazo, RL-LP: recuerdo libre a largo plazo, uso de la estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista A (ESem-RI-A) y de la lista B (ESem-RI-B), uso de la estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo (ESem-RL-CP) y a largo plazo (ESem-RL-LP), uso de la estrategia serial en el recuerdo inmediato de la lista A (ESer-RI-A) y de la lista B (ESer-RI-B), uso de la estrategia serial en el recuerdo libre a corto plazo (ESer-RL-CP) y a largo plazo (ESer-RL-LP), (P) número total de perseveraciones, (I-RL) número total de intrusiones en el conjunto de las pruebas de recuerdo libre, (Recon-Ac) número de aciertos en la prueba de reconocimiento y por último, (FP) número de falsos positivos en la prueba de reconocimiento.



Uno de los tres casos de estudio (Mónica), presentó una curva de aprendizaje ascendente, dos de los casos (Ana y Monserrat) exhibieron una curva de aprendizaje descendente; los tres casos de estudio evocaron entre el 53% y 60% del total de palabras de los 5 ensayos y recordaron más palabras de la zona de media.

Respecto al recuerdo a corto plazo, uno de los tres casos de estudio (Ana) recordó el 46% del total de información de forma directa; dos de los tres casos (Mónica y Monserrat) lograron recordar más del 50% (53% y 60) de información de forma directa. Con relación al recuerdo a largo plazo, dos de los tres casos (Monserrat y Ana) recordaron menos del 50% (40% y 46%) de la información y sólo un caso de tres (Mónica) recordó el 60% de la información.

Con el recuerdo a corto plazo con claves únicamente uno de los tres casos de estudio (Mónica) mejoró su desempeño. El recuerdo a largo plazo con claves benefició a dos de los tres casos de estudio (Mónica y Ana). Con relación al uso de estrategias de aprendizaje en la lista A, dos de los tres casos (Mónica y Ana) utilizaron la estrategia semántica en 10 oportunidades y el tercer caso (Monserrat) únicamente en 8 oportunidades.

La estrategia serial varió en cada caso y se presentó en 3, 4 y 5 oportunidades. En la lista B, los tres casos de estudio utilizaron la estrategia semántica en 1 oportunidad y la estrategia serial fue utilizada únicamente en una oportunidad por uno de los tres casos de estudio (Mónica).

En el recuerdo a corto plazo, dos de los casos de investigación (Mónica y Ana) utilizaron la estrategia semántica en 1 oportunidad y el caso restante (Monserrat) en 2 oportunidades. La estrategia serial fue utilizada únicamente en 1 oportunidad por dos de los tres casos de estudio (Ana y Monserrat). Con relación al recuerdo a largo plazo los tres casos de estudio hicieron uso de la estrategia semántica en una sola oportunidad y la estrategia serial fue utilizada en una oportunidad únicamente por dos de los tres casos de investigación (Ana y Monserrat).

Por los errores producidos en las pruebas de recuerdo, se describe que las perseveraciones variaron en cada caso y se presentaron en un total de 6, 8 y 14 oportunidades; las intrusiones en dos de los tres casos de estudio (Ana y Monserrat) se cometieron en 6 oportunidades y en el caso restante (Mónica) en 1 oportunidad.

En el reconocimiento total de las palabras, los tres casos de estudio lograron recordar entre un 73% y 85% de las palabras; en cuando a los falsos positivos los tres casos de estudio presentaron resultados diferentes, uno de los casos (Mónica) no cometió ningún falso positivo, otro de los casos de estudio (Ana) únicamente presentó 1 falso positivo y el caso restante (Monserrat) cometió 5 falsos positivos.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que los tres casos de estudio abordan el aprendizaje sin un plan que les permita organizar la información. Su control sobre las tareas en general es pobre, lo cual se hizo evidente con el olvido de las estrategias de un ensayo a otro, por la presencia de perseveraciones y por la inconsistencia de su aprendizaje a lo largo de los 5 ensayos.

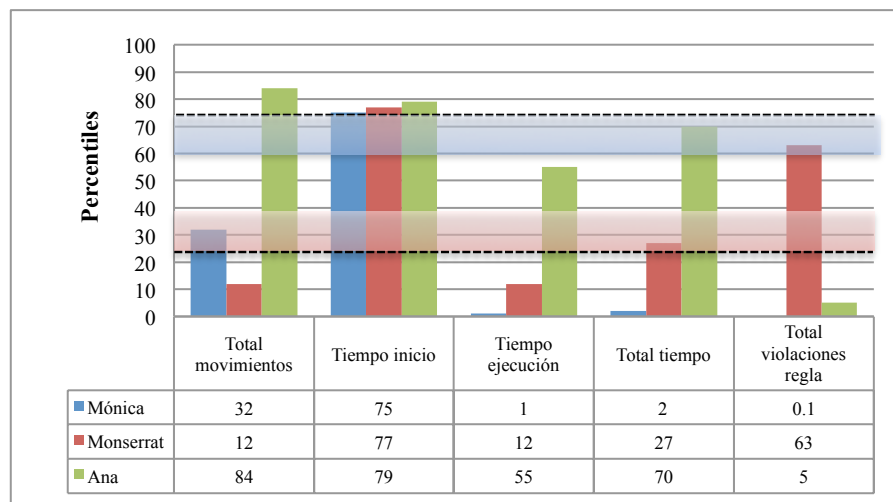
A pesar de que en el recuerdo tanto a corto como largo plazo con claves, en dos de los casos (Mónica y Ana) se observaron algunas mejorías, estas fueron tan pequeñas que podría considerarse que los procesos de aprendizaje en la formación de huellas mnésicas no funcionan adecuadamente. Todo ello apunta a un mal funcionamiento de los componentes organizativos y de control atencional del ejecutivo central en los tres casos de estudio.

### **Pruebas de funciones ejecutivas**

Los test utilizados para evaluar esta función fueron, el test Torre de Londres y el test de colores y palabras STROOP.

## Test Torre de Londres

Los resultados de los tres casos de investigación se reportan en la Figura 20.



**Figura 20. Resultados de los tres casos de investigación en el test Torre de Londres. Las líneas punteadas indican los límites de normalidad (Pc. 25 a 75), el área sombreada de azul indica la normalidad alta (PC. 61 a 75) y la roja la normalidad baja (Pc. 25 a 39).**

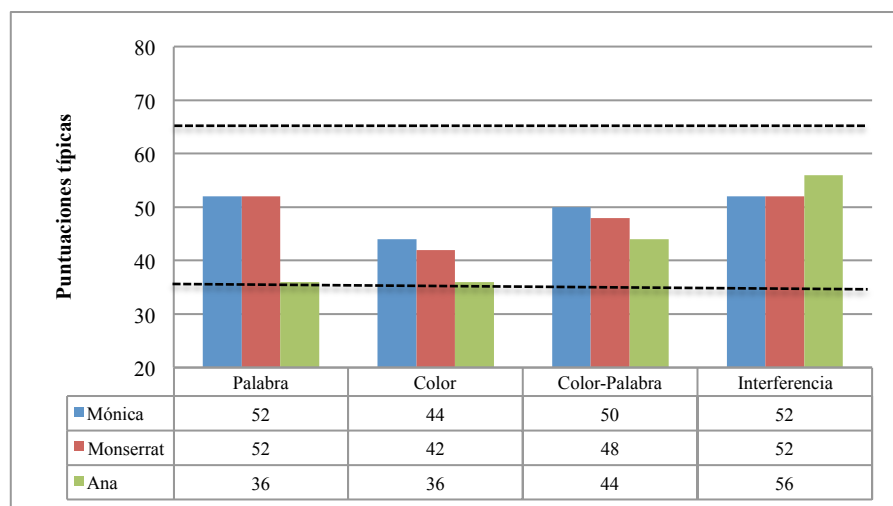
Dos de los tres casos (Mónica y Monserrat), obtuvieron percentiles bajos con el total de movimientos, refiriendo pobres habilidades para la planeación y solución de problemas; uno de los casos (Ana) alcanzó percentiles esperados para su edad con el total de movimientos, pero estos resultados fueron acompañados de varias violaciones a la regla, lo cual favoreció sus altas puntuaciones en toda la prueba. Los percentiles de los tres casos de estudio con el tiempo de inicio, se ubicaron como normales altos, sugiriendo un estilo relativamente rápido e impulsivo de planificación. Respecto al tiempo de ejecución y el tiempo total de ejecución de las pruebas, dos de los tres casos (Mónica y Monserrat) obtuvieron percentiles bajos y uno de los casos (Ana) exhibió percentiles dentro lo normal esperado. Con relación a las violaciones (violaciones de tiempo y violaciones a la regla), dos de los casos (Ana y Mónica) puntuaron muy por debajo de lo normal esperado.

Los tres casos de investigación presentan importantes problemas con la planificación ejecutiva, la inhibición de conductas, la solución de problemas, así como con la velocidad para solucionar los problemas. Los bajos percentiles con el total de violaciones a la regla, en uno de

los tres casos de estudio (Ana), sugieren problemas para el control inhibitorio, así como dificultades para respetar reglas y normas.

### Test de Colores y Palabras STROOP

Los resultados de los tres casos de investigación se reportan en la Figura 21.



**Figura 21. Resultados de los tres casos de investigación en el test STROOP. Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T.**

Los tres casos de estudio obtuvieron puntuaciones dentro el promedio, demostrando una adecuada lectura de palabras, color y palabra-color; pero uno de los casos (Ana), obtuvo puntuaciones dentro lo normal bajo, sugiriendo dificultades con los procesos automáticos de respuestas verbales. Los resultados de la prueba, también nos sugieren que los tres casos de estudio presentan problemas con la velocidad de procesamiento, ya que los percentiles alcanzados en la lectura de palabras y colores, son relativamente bajos en comparación con adolescentes de similar edad cronológica.

Se concluye que los tres casos de investigación lograron bloquear estímulos novedosos para que otras respuestas o acciones se ejecuten, reflejando una adecuada denominación de símbolos en el tiempo, también exhiben una adecuada resistencia a la interferencia, pero presentan deficiencias con la velocidad de procesamiento.

## Capítulo 10. Discusiones y Conclusiones

### 10.1 Discusiones

El objetivo del presente estudio, fue describir el estado cognitivo post-tratamiento oncológico de adolescentes con astrocitomas talámicos, mediante la aplicación de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, entrevistas a los padres y revisión del historial clínico de cada una de las participantes.

La investigación, se realizó mediante el estudio de tres casos que fueron analizados de forma individual y mediante un análisis comparativo de los instrumentos empleados para el estudio, con el fin de identificar el funcionamiento cognitivo de cada participante y conocer las similitudes y diferencias entre los casos de estudio.

Los tres casos de estudio fueron mujeres de 13, 14 y 15 años, lo cual concuerda con estudios realizado por Hirano et al., (2000) que sugieren cierta preponderancia del sexo femenino a desarrollar tumores talámicos. Ninguno de los casos de estudio sufrió de complicaciones relevantes antes o después de su nacimiento.

El desarrollo motor, del lenguaje y el control de esfínteres, en los 3 casos se realizaron dentro de parámetros normales esperados. Ninguno de los casos de estudio sufrió de algún padecimiento médico relevante antes de la aparición de la neoplasia. Ninguno de los casos de estudio presenta antecedentes heredo-familiares pertinentes para la investigación.

El desempeño académico de los tres casos de estudio fue descrito como bueno antes de la aparición de la neoplasia, pero después de iniciar con la sintomatología y recibir los tratamientos oncológicos, dos de los tres casos (Montserrat y Mónica), presentaron dificultades académicas; si bien con el tercer caso (Ana), no se reportaron problemas de aprendizaje, este se niega a realizar las actividades académicas.

En la esfera emocional, sólo uno de los tres casos de estudio (Ana), presenta cambios importantes de personalidad y conducta; los cambios de conducta se han reportado en pacientes con lesiones en el circuito orbitolateral. (Haber & Calzavara, 2009).

Respecto a la edad de inicio de la sintomatología tumoral, los tres casos de estudio la manifestaron entre los 7 y 11 años de edad, la edad habitual de inicio según algunas investigaciones (Martínez-Lage et al., 2002). La literatura describe que los síntomas y signos atribuibles a tumores talámicos, dependen del sitio de origen y extensión de la lesión, pero las características diagnósticas más comunes son las cefaleas, la emesis, el aumento de la presión intracraneal, déficits motores, movimientos involuntarios y convulsiones (Hirano et al., 2000; Martínez-Lage et al., 2002).

En la presente investigación, los tres casos padecieron de hidrocefalia; las cefaleas y emesis se presentaron en dos de los casos de investigación (Ana y Montserrat). Dos de los tres casos de estudio (Mónica y Ana) convulsionaron al inicio de su sintomatología. Los movimientos involuntarios, únicamente se presentaron en el caso que padecía de un astrocitoma de tálamo bilateral (Ana), lo cual es descrito como frecuente en niños con tumores talámicos bilaterales (Martínez-Lage et al., 2002). Los movimientos involuntarios también se han descrito cuando existe compromiso de los ganglios basales.

Únicamente, el caso (Mónica) que sufre de un astrocitoma frontal con extensión supraquiasmática y de tálamo, posee importantes deficiencias visuales que según la literatura son signos atribuibles al desplazamiento o invasión de la neoplasias hacia las radiaciones ópticas, áreas retrolenticulares de la cápsula interna o al tegmento mesencefálico rostral (Souweidane & Hoffman, 1996). Por lo anterior, se considera que los datos obtenidos respecto a la sintomatología concuerdan con los datos reportados por investigaciones previas.

En el análisis comparativo de las pruebas neuropsicológicas, se identificó que los tres casos exhiben un CIT por debajo de lo normal esperado comparándolos con adolescentes de similar edad cronológica, así como importantes dificultades con la manipulación mental de la

información (IMT). El caso (Montserrat) que fue sometida a cirugía y recibió QT para tratar el xantoastrocitoma talámico izquierdo, presentó el CIT más bajo que se ubicó como limítrofe.

En general las puntuaciones alcanzadas por los tres casos de estudio en los índices de comprensión verbal (ICV), fueron superiores a los obtenidos en los índices de razonamiento perceptual (IRP). Dichos resultados, concuerdan con lo citado en otras investigaciones que describen un deterioro cognitivo general en niños con neoplasias supratentoriales, pero las áreas verbales en comparación con las manipulativas se describieron menos deterioradas (Colange, 2009 ; Jiménez et la., 2008). Los tres casos de estudio, obtuvieron puntuaciones promedio en las sub-pruebas de vocabulario y comprensión, sugiriendo adecuadas reservas de conocimientos, así como, apropiadas capacidades para evaluar y utilizar experiencias pasadas, capacidades para demostrar información práctica, sentido común y juicio.

El caso (Ana) a quien se le realizó una biopsia y fue sometida RT y QT, para tratar un astrocitoma de tálamo bilateral, mostró importantes dificultades con la manipulación mental de la información y con la velocidad de procesamiento, lo cual coincide con lo descrito en pacientes con tumores cerebrales (Butler & Haser, 2006; Walsh et al., 2012; Aarsen et al., 2009). Otros estudios describen que los niños que fueron sometidos a RT y QT, para tratar un tumor supratentorial suelen exhibir mayores deficiencias con la velocidad de procesamiento; más concretamente, se ha señalado que las deficiencias cognitivas de niños sometidos a RT se deben a una pérdida de volumen de la SB (Aukema et al., 2009; Buttler & Haser, 2006).

El caso (Montserrat) que fue tratado con cirugía y QT, por un astrocitoma de tálamo izquierdo, exhibió importantes insuficiencias con la memoria de trabajo y el razonamiento perceptual. Butler y Haser (2006), reportaron que niños sometidos a tratamiento quirúrgico suelen presentar importantes deficiencias visuoespaciales y de visoconstrucción; actualmente no existe investigación en niños sometidos QT que describan alteraciones con la memoria de trabajo, pero los problemas de memoria fueron descritos como frecuentes en niños que recibieron este tratamiento (Aarsen et al., 2009). El tercer caso (Mónica), fue tratada únicamente con cirugía, por un astrocitoma frontal con extensión supraquiasmática y tálamo. Como consecuencia de la invasión tumoral a estructuras primordiales para la visión (quiasma

óptico y cintillas ópticas), procesos como la percepción, la memoria visual, así como procesos que requieren de la integridad del rastreo visual y correcta percepción del campo visual fueron secundariamente afectados. Respecto a este punto, Buttler y Haser (2006), describieron que las secuelas cognitivas de mayor frecuencia en niños con neoplasias cerebrales sometidos a tratamiento quirúrgico son las visuoespaciales y las de visoconstrucción

En la prueba FDT, los tres casos de estudio presentaron importantes problemas de atención sostenida, velocidad de procesamiento y fluidez verbal; pero dos de los tres casos (Ana y Mónica) obtuvieron percentiles extremadamente bajos. Muchos autores reportan que las fallas de atención son comunes en niños con tumores supratentoriales (Jiménez et al., 2008) y que persisten aun después de recibir tratamiento oncológico (Walsh et al., 2012). Las deficiencias de atención, concentración y niveles de arousal según Padilla et al., (2010) están vinculadas a lesiones en los núcleos intralaminares del tálamo. Algunos autores propusieron que la corteza prefrontal es la región de la corteza cerebral que mantiene la mayor cantidad de conexiones recíprocas con los núcleos mediodorsales y que lesiones en estos núcleos, suelen provocar alteraciones en las funciones ejecutivas y en la atención (Bartolomé & Fernández, 2004).

El caso que presentó una de las puntuaciones más bajas en esta prueba (Ana), fue sometida a una biopsia y recibió RT y QT. Según Carpentiere et al., (2003), las fallas de atención y de velocidad de procesamiento se encuentran deterioradas en niños que recibieron ambos tratamientos debido a su neurotoxicidad y que la RT es la causante de severas deficiencias debido a que la radicación disminuye la SB. El caso (Mónica) que sufría de una neoplasia que involucraba áreas pre-frontales, supraquiasmática y tálamo, también presentó puntuaciones bajas en esta prueba y se considera que su pobre desempeño se debe a sus importantes problemas con la velocidad de procesamiento y con el análisis y organización visual de los elementos.

La memoria no verbal fue evaluada por la prueba de la figura compleja de Rey (2003), en dicha prueba sólo uno de los tres casos (Montserrat), logró ejecutarla dentro de parámetros relativamente normales; su desempeño en esta prueba se vio afectado por las sutiles



deficiencias que presenta con el análisis visual de los elementos. Uno de los tres casos (Ana), realizó exitosamente la fase copia, pero en la fase de memoria demostró importantes deficiencias con la memoria visual; en este caso esta deficiencia, se asocia con problemas de atención y planificación, sugiriendo un posible deterioro con los procesos de la memoria estratégica en la corteza prefrontal. El caso restante (Mónica) que fue sometida a cirugía para tratar su neoplasia, presentó importantes deficiencias en ambas fases de la prueba, en este caso se considera que las dificultades radican en la incapacidad de elaborar el estímulo para su fijación, por lo cual no logró conservar más que una imagen incoherente (Rey, 2003). Las dificultades de uno de los casos (Mónica) en esta prueba pueden ser el resultado de la ubicación y extensión de su tumor (astrocitoma frontal con extensión supraquiasmática y tálamo), así como, del tratamiento recibido (cirugía).

Los tres casos de estudio en la prueba TAVECI exhibieron inadecuado funcionamiento de los componentes organizativos y del control atencional del ejecutivo central, así como problemas con la formación de huellas mnésicas. Existen teorías que sugieren a los núcleos dorsomediales anteriores y los núcleos intralaminares como responsables de problemas con la memoria tras sufrir una lesión (Bartolomé & Fernández, 2004), y que lesiones en los núcleos dorsomediales del tálamo suelen provocar problemas de organización temporal de la memoria (recuerdos recientes y antiguos) (Bartolomé & Fernández, 2004).

Las participantes exhibieron importantes dificultades al momento de abordar el aprendizaje, ejecutándolo sin un plan que les permitiera organizar la información. El control de las tareas en general fue pobre, ya que olvidaban las estrategias de aprendizaje de un ensayo a otro, cometían errores perseverativos y su aprendizaje a lo largo de los 5 ensayos fue inconsistente. Mennemeier et al. (1992), realizaron una investigación en pacientes con lesiones talámicas, encontrando importantes dificultades en estos sujetos para utilizar estrategias de memoria, debido a una interrupción entre el núcleo dorsomedial y el córtex prefrontal.

Con el test torre de Londres, se puso de manifiesto que las tres participantes poseen importantes problemas de planeación ejecutiva, dificultades para solucionar problemas, así como deficiencias con algunos componentes cognitivos como la memoria de trabajo y la

flexibilidad mental. En uno de los casos (Mónica), se observó una pobre habilidad para solucionar problemas en un periodo temporal específico y otro de los casos (Ana) cometió varias violaciones durante su ejecución, exhibiendo importantes problemas para el control inhibitorio, dificultades para respetar reglas y normas. Se ha descrito que un inadecuado desempeño de las funciones ejecutivas, se puede relacionar con lesiones en los núcleos anteriores, medios, laterales y núcleos de la lámina interna del tálamo (Van der Werf et al., 2000; Liberman et al., 2011). Otras investigaciones reportan problemas de funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo, metacognición, planeación y la flexibilidad cognitiva) en niños sobrevivientes a neoplasias supratentoriales (Aarsen et al., 2009). Butler et al., (1994), describieron fallas con el funcionamiento ejecutivo, en niños sometidos a RT.

Ninguno de los casos de estudio exhibió importantes dificultades con el test STROOP; pero a pesar de que los tres casos de estudio obtuvieron puntuaciones dentro el promedio, su rendimiento fue inferior en comparación con adolescentes de similar edad cronológica, sugiriendo que presentan deficiencias con la velocidad de procesamiento. El caso (Ana), que fue sometida a RT y QT, fue el que se situó en los percentiles más bajos, lo cual concuerda con la literatura, que describen mayores deficiencias con la velocidad de procesamiento en pacientes sometidos a RT y QT (Aukema et al., 2009; Buttler & Haser, 2006).

Para resumir, los tres casos de estudio cuentan con un CIT por debajo de lo normal, siendo los índices de comprensión verbal (ICV) superiores a los de razonamiento perceptual (IRP), al momento de la evaluación neuropsicológica se encontraban orientados en las tres esferas (persona, tiempo y espacio), conservaban las gnosias (visuales, táctiles y auditivas), las praxias, el lenguaje expresivo e impresivo. El funcionamiento de la atención involuntaria, la memoria procedimental, semántica y autobiográfica se encontraron en rangos normales. Es importante mencionar que los tres casos de estudio, poseen un apropiado conocimiento de las normas sociales, capacidades para utilizar experiencias pasadas, juicio y sentido común.

Por otra parte, los tres casos de estudio mostraron una inadecuada capacidad atencional, ya que la atención focalizada, sostenida, selectiva y el *span* atencional, se encontraron importantemente deterioradas. Respecto a la memoria, se identificaron

deficiencias importantes en la memoria reciente caracterizadas por problemas de evocación. Respecto a las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la planeación, la inhibición y la metacognición se identificaron con un deficiente funcionamiento, al igual que la velocidad de procesamiento.

En cuanto a los tratamientos, el caso sometido a cirugía y QT presentó el CIT más bajo (límite), así como, dificultades con el lenguaje impreso de frases lógicas gramaticales complejas, con los procesos de lecto-escritura y mayores deficiencias con la memoria de trabajo. El caso tratado con RT y QT, exhibió severas dificultades de atención, velocidad de procesamiento, memoria visual, control inhibitorio, problemas con los procesos automáticos de respuestas verbales y dificultades para respetar reglas y normas. El caso tratado únicamente con cirugía, en comparación con los demás, presentó mayores dificultades de visuoespacialidad, visuoconstrucción, de razonamiento aritmético, así como, pobres habilidades de planeación y solución de problemas.

Por los resultados obtenidos en la valoración neuropsicológica, se considera que los tres casos de estudio presentan un síndrome frontal de predominio dorsolateral, debido a una lesión en el circuito frontal dorsolateral. Uno de los casos (Ana), también presentó una lesión en el circuito frontal orbitolateral.

Respecto a lo anteriormente descrito, se discurre que los tres casos de estudio (Mónica, Ana y Monserrat) además de mostrar una lesión en el circuito frontal dorsolateral, muy probablemente también padecen de una lesión en el circuito frontoestriatal, ya que las dificultades con el desarrollo de estrategias mentales que facilitan el proceso de aprendizaje, así como, con la organización de actividades mentales complejas necesarias para un adecuado almacenamiento y recuerdo de la información que fueron identificadas en los tres sujetos de investigación, son comunes en pacientes que presentan ambos circuitos alterados (Kozicic & Budding, 2009).

Respecto a este último punto, los casos de estudio (Ana y Monserrat) que recibieron tratamientos oncológicos (QT y RT) son los que mayores deficiencias expusieron con la

recuperación de información y con las funciones ejecutivas, más que con la consolidación de información. Se ha descrito que las alteraciones en la SB a consecuencia de los tratamientos oncológicos, afectan principalmente las conexiones fronto-subcorticales y, en menor grado, a las del hipocampo (Gururangan, 2009).

Las dificultades identificadas en uno de los casos de estudio (Mónica), en pruebas que evalúan el análisis y organización visual de los elementos, así como con la velocidad de procesamiento, son consideradas como el resultado de la ubicación de su neoplasia que afectó áreas importantes para la visión (quiasma óptico y cintillas ópticas).

Sólo uno de los tres casos (Montserrat), presentó problemas con el lenguaje impreso de frases lógicas gramaticales complejas y con los procesos de lecto-escritura. Dichas alteraciones se han descrito como resultado de una lesión entre la corteza parieto-temporo-occipital y el núcleo pulvinar del tálamo (Bartolomé & Fernández, 2004). Los problemas de lenguaje, más las deficiencias visuales que sufre Montserrat, podrían ser los causantes de las dificultades con los procesos de lecto-escritura que presenta.

El caso de investigación (Ana) que poseía la neoplasia con el mayor diámetro entre los tres casos de estudio, exhibía problemas con el control voluntario del movimiento de su mano derecha (mioclonías); dichos problemas sugieren un compromiso del circuito motor que está implicado en los síntomas clásicos de desórdenes de movimiento (Koziol & Budding, 2009).

Con base en los resultados de este estudio, se puede indicar que el tálamo cumple un importante papel en el funcionamiento cognitivo y que la función cortical se debe de considerar en una forma integrada y bidireccional con el tálamo y, consecuentemente, hacer un análisis de bucles funcionales, más que seguir pensando en un procesamiento lineal y jerárquico desde los receptores periféricos hasta la corteza (Pergola et al., 2012).

## **10.2 Conclusiones**

La presente investigación, contribuye al conocimiento del funcionamiento cognitivo de adolescentes que recibieron tratamiento oncológico, debido a que sufrieron de neoplasias de

localización talámica que por su baja incidencia (únicamente se presentan entre el 1 y el 5% del conjunto de tumores supratentoriales), son difíciles de identificar y estudiar (Fernández et al., 2006). Del mismo modo, la investigación aporta información relevante en cuanto a la compleja, dinámica y activa participación del tálamo en circuitos cerebrales involucrados con el procesamiento de información, la memoria, el funcionamiento ejecutivo, la conducta, el aprendizaje, etc. (Haber & Calzavara, 2009).

Respecto a lo anteriormente descrito, se considera que la sola presencia de una neoplasia en el tálamo, conlleva al desarrollo de alteraciones cognitivas y neurológicas, aspecto que pudimos corroborar en nuestra investigación, ya que ninguno de los casos de estudio presentaba antecedentes personales patológicos relevantes previos, al inicio de la sintomatología tumoral.

En nuestro estudio, se puso en evidencia que el tamaño de la neoplasia, así como su ubicación y extensión, son factores de riesgo que podrían determinar en mayor o menor medida, la magnitud de las deficiencias cognitivas y neurológicas que este grupo poblacional podrían llegar a presentar; en cuanto a la extensión de la neoplasia, se considera que de manera secundaria podría afectar a otros procesos y funciones. Respecto a este punto, el caso que sufría de un astrocitoma pilocítico, desarrollo una pérdida progresiva del campo visual a consecuencia de la invasión tumoral a estructuras primordiales para la visión, como el quiasma óptico y las cintillas ópticas que atañieron de manera secundaria a procesos como la percepción, la memoria visual y a los procesos que requieren de la integridad del rastreo visual y correcta percepción del campo visual. El caso diagnosticado con un astrocitoma fibrilar de tálamo bilateral, poseía la neoplasia de mayor diámetro y que además de las deficiencias cognitivas, sufría problemas con el control voluntario del movimiento de su mano derecha (mioclonías), dicho movimiento involuntario se cree puede ser el resultado de un compromiso del circuito motor, debido a la magnitud de la neoplasia.

Los tres casos de estudio de nuestra investigación, fueron sometidos a diferentes tipos y esquemas de tratamiento oncológico, a pesar de esa variabilidad, todos presentaron importantes deficiencias cognitivas después de recibirlo, lo que sugiere que el tratamiento es

una variable que atañe la estructura cerebral y en consecuencia su función. El caso sometido a una biopsia y que además recibió RT (23 sesiones) como QT (8 ciclos), fue el que mayor déficit cognitivo presentó, seguido del caso tratado con cirugía y QT (8 ciclos); por consiguiente, también se discurre que el tipo de tratamiento oncológico recibido, así como, la cantidad de ciclos o sesiones, podrían determinar la severidad de las deficiencias cognitivas que estos niños y adolescentes desarrollarían a largo plazo.

Además del aporte teórico, la relevancia del presente estudio radica en que contribuye a proporcionar un modelo cognitivo pediátrico que fungirá como punto de partida, para el proceso de estimulación neuropsicológica, teniendo como objetivo apoyar la recuperación del déficit de manera precoz. Al contar con un modelo cognitivo pediátrico, post-tratamiento oncológico de tumores de tálamo, podrían proponerse programas dirigidos a las aferencias conservadas y a la creación de nuevos sistemas funcionales, propiciando nuevas conexiones involucradas en pos del desarrollo de la función, es decir, apoyar las debilidades con las fortalezas, generando nuevas conexiones a través de estrategias que permitan recuperar la función por medio de facilitación, reaprendizaje o bien por medio de estrategias de sustitución compensación o adaptación, dependiendo de las necesidades del paciente.

El desarrollo de programas de intervención, no sólo beneficiarán a las funciones cognitivas, sino también, darían lugar a una mejoría funcional que repercutirá en la educación y la formación profesional que a su vez, propiciaría en los pacientes una mejor calidad de vida.

De manera paralela, la posibilidad de realizar evaluaciones neuropsicológicas desde el momento de diagnóstico de los pacientes, permitirán un seguimiento de los efectos del tratamiento oncológico sobre sus procesos cognitivos, dicho seguimiento proporcionaría la posibilidad de conocer los efectos de cada uno de los tratamientos, así como de compararlos.

La limitación más importante de la investigación, es por la baja incidencia de tumores de tálamo en edad pediátrica, la posibilidad de contar con una muestra representativa en una sola entidad hospitalaria es muy poco probable, por lo que, para realizar una investigación que tenga como fin conocer el funcionamiento cognitivo post-tratamiento

oncológico de adolescentes con neoplasias tálamicas, el estudio de casos es la opción más factible; pero si bien, en nuestra investigación el estudio de casos nos brindó la posibilidad de responder a nuestra pregunta de investigación, tiene el inconveniente de que por el bajo número de sujetos estudiados, los resultados no puedan ser generalizados.

A futuro, se discurre pertinente realizar en este grupo poblacional investigaciones longitudinales, en las que se consideren los factores de riesgo descritos (edad, localización de la neoplasia y tipo de tratamiento oncológico) y que quizás, mediante el trabajo conjunto de varias instituciones hospitalarias, se consiga reunir un mayor número de sujetos de estudio, para así, obtener un modelo que describa el funcionamiento cognitivo de niños y adolescentes con tumores de tálamo, así como, el efecto de los tratamientos oncológicos sobre la cognición humana.

## Referencias

- Aarsen, F. K., Paquier, P. F., Arts, W. F., Van Veelen, M. L., Michiels, E., Lequin, M., et al. (2009). Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 27(21), 3526–3532.
- Aglioti, S. (1997). The role of the thalamus and basal Ganglia in human cognition. *Journal of Neurolinguistics*, 10(4), 255-265.
- Afifi, A. K. & Bergman, R. A. (2006). *Neuroanatomía funcional: Texto atlas (2a. ed.)*. México, D.F: McGraw-Hill.
- Albright, A. L. (2004). Feasibility and advisability of resections of thalamic tumors in pediatric patients. *Journal of Neurosurgery, Pediatrics*, 100, 468–472.
- Allen, J. C. (2000). Initial management of children with hypothalamic and thalamic tumors and the modifying role of neurofibromatosis-1. *Pediatric Neurosurgery*, 32(3), 154–162.
- Armstrong, G. T., Jain, N., Liu, E., Merchant, T. E., Stovall, M., Srivastava, D. K., et al. (2010). Region-specific radiotherapy and neuropsychological outcomes in adult survivors of childhood CNS malignancies. *Neuro-Oncology*, 12(11), 1173-1186.
- Aukema, E. J., Caan, M. W., Oudhuis, N., Majoie, C. B., Vos, F. M., Reneman, L., et al. (2009). White matter fractional anisotropy correlates with speed of processing and motor speed in young childhood cancer survivors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(3), 837–843.
- Baldo, V., Delis, D. C., Krames, J. & Shimamura, A. P. (2002). Memory performance on the California Verbal learning Test-II: Findings from patients with focal frontal lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 539-546.
- Balis, F. M., Holcenberg, J. S. & Poplack, D. G. (1989). General principles of chemotherapy. En P. A. Pizzo & D. G. Poplack (Eds.) *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (pp. 165-205). Philadelphia, EE.UU: Lippincott.
- Bartlett, D. & Moore, III. (2005). Neurocognitive outcomes in survivors of childhood. *Journal of pediatric psychology*, 30(1), 51-63.
- Bartolomé, M. & Fernández, V. (2004). El tálamo: aspectos neurofuncionales. *Revista de Neurología*, 38(7), 687-693.



- Bhatnagar, S. C. & Andy, O. J. (1989). Alleviation of acquired stuttering with human centremedian thalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(10), 1182-1184.
- Beebe, D., Ris, M., Armstrong, F. D., Fontanesi, J., Mulhern, R., Holmes, E., et al. (2005). Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: Evidence of diminished cognitive and adaptative functioning in national collaborative research studies. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 5198-5204.
- Beks, J. W. F., Bouma, G. J. & Journée, H. L. (1987). Tumors of the thalamic region. *Acta Neurochirurgica*, 85, 125-127.
- Benedet, M. J., Alejandre, M. A. & Pamos, A. (2001). *TAVECI. Test de aprendizaje verbal España-Complutense infantil*. Madrid, España: TEA Ediciones.
- Bentivoglio, M., Aggleton, J. & Mishkin, M. (1997). The Thalamus and Memory Formation. En M. Steriade, E. G. Jones & D. A. McCormick (Eds.). *Thalamus. Volumen II, experimental and clinical aspects* (pp-689-720). Amsterdam, U. E.: Elsevier Science.
- Bernabeu, J., Cañete, A., Fournier, C., López- Luengo, B., Barahona, T. & Grau, C. (2004). Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología*, 10, 117-134.
- Bhatnagar, S. C. & Andy, O. J. (1989). Alleviation of acquired stuttering with human centremedian thalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 52(10), 1182-1184.
- Briggs, F. & Ursey, W, M. (2008). Emerging views of corticothalamic function. *Current opinion in Neurobiology*, 18(4), 403-407.
- Bogousslavsky, J., Regli, F., Delaloye, B., Delaloye-Bishof, A., Assal, G. & Uske, A. (1991). Loss of psychic self-activation with bithalamic infarction. Neurobehavioural, CT, MRI and SPECT correlates. *Acta Neurologica Scandinavica*, 83, 309-16.
- Boskovitz, A., Wikstrand, C. J., Kuan, C. T., Zalutsky, M. R., Reardon, D. A. & Bigner, D. D. (2004). Monoclonal antibodies for brain tumors treatment. *Expert opinion on biological therapy*, 4(9), 1453-1471.
- Butler, R. W., Hill, J. M. & Steinherz, P. G. (1994). Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 2621-2629.
- Butler, R. & Haser, J. (2006). Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental retardation and developmental disabilities Reviews*, 12, 184-191.

- Butters, N. & Stuss, D. (1989). Diencephalic amnesia. En F. Boller & J. Grafman (Eds.). *Handbook of Neuropsychology* (pp. 107-148). Amsterdam, U. E: Elsevier science.
- Carpentieri, S. C., Meyer, E. A., Delaney, B. L., Victoria, M. L., Gannon, B. K., Doyle, J. M., et al. (2003). Psychosocial and behavioral functioning among pediatric brain tumor survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 63(3), 279–287.
- Cavazzuti, V., Fischer, E. G., Welch, K., Belli, J. A. & Winston, K. R. (1983). Neurological and psychophysiological sequelae following different treatments of craniopharyngioma in children. *Journal of Neurosurgery*, 59(3), 409-417.
- Celerier, A., Ognard, R., Decorte, L. & Beracochea, D. (2000). Deficits of spatial and non-spatial memory and of auditory fear conditioning following anterior thalamic lesions in mice: comparison with chronic alcohol consumption. *The European Journal of Neuroscience*, 12, 2575-84.
- Cheek, W. R. & Taveras, J. M. (1966). Thalamic tumors. *Journal of Neurosurgery*, 24, 505–513.
- Chudasama, Y. & Muir, J. L. (2001). Visual attention in the rat: a role for the prelimbic cortex and thalamic nuclei?. *Behavioral Neuroscience*, 115, 417-428.
- Cohen, M. & Duffner, P. (1994). *Brain tumors in children (2a. ed.)*. New York, NY, EE. UU: Raven Press.
- Cohen, D. S., Friederich, W. N., Jaworski, T. M., Copeland, D. & Pendergrass, T. (2006). Pediatric cancer: Predicting sibling. *Journal of Clinical psychology*, 50(3), 303-319.
- Colange, I. (2009). Que medimos y cómo medimos, la evaluación de las secuelas neurocognitivas. *Psicooncología*, 6, 2-3.
- Cuccia, V. & Monges, J. (1997). Thalamic tumors in children. *Child's Nervous System*, 13(10), 514–520.
- Culbertson, C. W. & Zillmar, E. A. (2001). *Tower of London Drexel University (TOL DX)*. Toronto: Multi- Health Systems.
- Dietrich, J., Monje, L., Wefel, J. & Meyers, C. (2008). Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *The Oncologist*, 13(12), 1285-1295.
- Diller, L., Chow, E. J., Gurney, J. G., Hudsson, M., Kadin-Lottick, N. S., Kawashima, T. I., et al. (2009). Chronic Disease in te childhood cancer survivor study cohort: A review of published finfings. *Journal Clinical of Oncology*, 27(14), 2339-2355.
- Dowell, R. E. & Copeland, D. R. (1987). Cerebral pathology and neuropsychological effect. Differential effects of cranial radiation as a function of age. *The American Journal of*

- Pediatric Hematology/Oncology*, 9(1), 68-72.
- Duffner, P. K. (2004). Long term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *The Neurologist*, 10, 293 - 310.
- Ellenberg, L., McComb, J.G., Siegel, S. & Stowe, S. (1987). Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery*, 21, 638-644.
- Fajardo-Gutierrez, A., Juárez-Ocaña, S., González-Miranda, G., Palma-Padilla, V., Carreón-Cruz, R. & Mejía-Aranguré, J. M. (2007). Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 45 (6), 579-592.
- Fernández, C., Maues de Paula, A., Colin, C., Quilichini, B., Bouvier-Labit, C., Girard, N., et al. (2006). Thalamic gliomas in children: an extensive clinical, neuroradiological and pathological study of 14 cases. *Childs' Nervous System*, 22(12), 1603-1610.
- Fernandez, S., Sevilla, J. & Madero, L. (2004). Tratamiento del cáncer en pediatría: estado actual y expectativas futuras. *Sección de onco-hematología. Pediatría integral*, 6, 501-510.
- Fournier, M. C. (2003). Neuropsicología de las demencias infantiles: adrenoleucodistrofia ligada a X. En A. Ruano (Eds.). *Neuropsicología Infantil* (pp. 337-358). Madrid: Mapfre.
- Fuster, J. M. (2010). El paradigma reticular de la memoria cortical. *Revista de Neurología*, 50, 3-10.
- Gaffan, D., Parker, A. (2000). Mediodorsal thalamic function in scene memory in rhesus monkeys. *Brain: a Journal of Neurology*, 123, 816-827.
- García, B. (2004) Signos y síntomas sugerentes de cáncer en la infancia. *Pediatría Integral*, 8, 524-532.
- Gropman, A. L., Packer, R. J., Nicholson, H. S., Vezina, L. G., Jakacki, R., Geyer, R., Olson, J. M., et al. (1998). Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer*, 83(1), 166-172.
- Golden, J. Ch. (2001). Stroop. Test de colores y palabras (3a. ed.). Madrid, España: TEA Ediciones.
- Gurney, J., Smith, M. & Bunin, G. (2008). Central Nervous System and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. National Cancer Institute. *Pediatric Monograph*, 51-57.
- Gururangan, S. (2009). Late effects of chemotherapy. *Cancer Treatment and Research*, 43-65.
- Haber, S. N. & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin*, 78(2-3), 69-74.

- Heper, A., Erden, E., Savas, A., Ceyhan, K., Erden, I., Akyra, S., et al. (2005). Analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: a prospective clinicopathologic study. *Surgical Neurology*, 64(2), 82-88.
- Hirano, H., Yokoyama, S., Nakayama, M., Nagata, S. & Kuratsu, J. (2000). Bilateral thalamic glioma: case report. *Neuroradiology*, 42(10), 732-734.
- Jasper, H. H. (1949). Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(4), 405-419.
- Jiménez, I., Agulla, J., Pouso, M., Sabucedo, M., Rodríguez-Yáñez, M. & Sobrino, T. (2008) Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Revista Neurológica*, 47, 536 -544.
- Joseph, R. (1990). *Neuropsychology, neuropsychiatry and behavioral neurology (Critical issues in neuropsychology)*. New York, NY: Plenum publishers.
- Johnson, M. D. & Ojemann, G. A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: Evidence from electrophysiological studies. *Brain and Cognition*, 42, 218-230.
- Kerbel, R. (2008). Tumor Angiogenesis. *New England Journal Medicine*, 19, 2039-2049.
- Kerlinger, F. N. & Lee, H. B. (2002). Investigación del comportamiento: Métodos de investigación en ciencias sociales (4a. ed.). México: McGraw-Hill/Interamericana.
- Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. & Cavenee, W. K. (2002). The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(3), 215-225.
- Kovnar, E. H., Kellie, S. J., Horowitz, M. E., Sandford, R. A., Langston, J. W. & Mulhern, R. K. (1990). Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high risk of medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a Phase II study. *Journal of clinical oncology*, 8(2), 330-336.
- Koziol, L. F. & Budding, D. E. (2009). *Subcortical structures and cognition: Implications for neuropsychological assessment*. New York, NY: Springer.
- Kuroda, S., Houkin, K., Abe, H. & Mitsumori, K. (1996). Transient ipsilateral blood flow reduction in the thalamus and cerebral cortex after pontine infarction. *Neuroradiology*, 38(3), 239-242.
- Lannering, B., Marky, I., Lundberg, A. & Olsson, E. (1990). Long-term sequelae after pediatric brain tumors: Their effect on disability and quality of life. *Medical and Pediatric Oncology*, 18(4), 304-310.

- Liberman, D., Ploner, C., Kraft, A., Kopp, U. A. & Ostendorf, F. (2011). A Disexecutive síndrome of the medial thalamus. *Cortex*, 49(1), 40-49.
- Lichter, D. G. & Cummings, J. L. (2001). Introduction and overview. En D. G. Lichter & J. L. Cummings (Eds.). *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders* (pp. 1-43). New York, NY: Guilford Press.
- López, L. & Soto, P. O. (2008). Natural history of cancer. En D. Walsh, A. Caraceni, R. Fainsinger, K. Foley, P. Glare, C. Goh, M. Lloyd-Williams, J. Nuñez-Olarte & L. Radbruch (Eds.). *Palliative Medicine*. Canadá: Saunders.
- Mabbott, D. J., Penkman, L., Witol, A., Strother, D. & Bouffet, E. (2008). Attention, processing speed, and working memory in children treated for posterior fossa tumors, *Neuropsychology*, 22(2), 159-168.
- Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Scoppa, S., Hackey, M., Ries, L., et al. (2009). Long-term survivor of childhood cancer of the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers y prevention*, 18(4), 1033-1040.
- Martínez, M. J., García, A. & Garaizar, C. (2008). Tumores cerebrales infantiles diagnóstico y semiología neurológica. Protocolo diagnóstico terapéutico de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *Neurología Pediátrica*, 27, 203-209.
- Martínez-Lage, J. F., Pérez-Espejo, M. A., Esteban, J. A. & Poza, M. (2002). Thalamic tumors: Clinical presentation. *Child's Nervous System*, 18, 405-411.
- Mateer C. (1978). Asymmetric effects of thalamic stimulation on rate of speech. *Neuropsychologia*. 16(4), 497-499.
- Mennemeier, M., Fennell, E., Valenstein, E. & Heilman, K. M. (1992). Contributions of the left intralaminar and medial thalamic nuclei to memory. Comparisons and report of a case. *Archives of Neurology*, 49, 1050-1058.
- Monje, M. L. & Palmer, T. (2003). Radiation injury and neurogenesis. *Current Opinion of Neurology*, 16(2), 129-134.
- Morison, R. S. & Dempsey, E. W. (1942). A study of thalamocortical relations. *American Journal of Physiology*, 135, 281-92.
- Moruzzi, G. & Magoun, H. W. (1948). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455-73.
- Mostow, E., Byrne, J., Connelly, R. & Mulvihill, J. (2000). Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *Journal of Clinical Oncology*, 9, 591-99.

- Mulhern, R. K. & Kun, L. E. (1985). Neuropsychologic function in children with brain tumors: III. Interval changes in the six months following treatment. *Medical and Pediatric Oncology*, 13(3), 18-324.
- Mulhern, R. K, Hancock, J., Fairclough, D. & Kun, L. (1992). Neuropsychological status of children treated for brain tumors: A critical review and integrative analysis. *Medical and pediatric oncology*, 20. 181-191.
- Mulhern, R. K. & Palmer, S. L. (2005). Neurocognitive late effects in pediatric cancer. *Current problems in cancer*, 27(4), 177-197.
- Munjal, M., Acharya, A., Christieb, L. A., Lana, M. L., Donovanc, P. J. & Cotmanb, C. W. (2009). Rescue of radiation induced cognitive impairment through cranial transplantation of human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 106(45), 19150– 19155.
- Ojemann, G. A. (1977). Asymmetric function of the thalamus in man. *Annal of the New York Academy of Science*, 99, 380-96.
- Palmer, S., Gajjar, A., Reddick, W., Glass, J., Kun, J., Heideman, R., et al. (2002). A developmental model for predicting declines in intellectual functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *Program Proceeding-American Society of Clinical Oncology*, 18-21
- Padilla, M. F., Nicolovius, M. & Blanch, G. (2010). Núcleos intralaminares posteriores del tálamo y procesos cognitivos. *Revista de Neurología*, 51, 217-225
- Packer, J. R. (2000). Chemotherapy: Low-grade gliomas of the hipothalamus and thalamus: Perspective on thalamic and hypothalamic tumors of childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 32, 259-263.
- Packer, R. J., Ater, J., Allen, J., Philips, P., Geyer, R., Nicholson, H. S., et al. (1997). Carboplatin and vincristin chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 86, 747–754
- Partlow, G. D., Del Carpio-O'Donovan, R., Melanson, D. & Peters, T. M. (1992). Bilateral thalamic glioma: review of eight cases with personality change and mental deterioration. *American Journal of Neuroradiology*, 13, 1225-1230.
- Penfield, W. & Roberts, L. (1959). *Speech and brain mechanisms*. New York, NY: Princenton University Press.
- Peris-Bonet, R., Martínez-García, C., Lacour, B., Petrovichd, S., Giner-Ripoll, B., Navajas, A., et al. (2006), Childhood central nervous system tumours incidence and survival in Europe

- (1978–1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 42, 2064-2080.
- Pergola, G., Güntürkün, O., Koch, B., Schwarz, M., Daum, I. & Suchan, B. (2012). Recall deficits in stroke patients with thalamic lesions covary with damage to the parvocellular mediodorsal nucleus of the thalamus. *Journal of neuropsychologia*, 50, 2477-2491.
- Puget, S., Crimmins, D. W., Garnett, M. R., Grill, J., Oliveira, R., Boddaert, N., et al. (2007) Thalamic tumors in children: a reappraisal. *Journal of Neurosurgery*, 106, 354–362.
- Reardon, D., Gajjar, A., Sandford, R. A., Heideman, R. L., Walter, A. W., Thompson, S. J., et al. (1998). Bithalamic involvement predicts poor outcome among children with thalamic glial tumors. *Pediatric Neurosurgery*, 29(1), 29–35.
- Reddick, W. E., White, H. A., Glass, J. O., Wheeler, G. C., Thompson, S. J. & Gajjar, A. (2003). Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer*, 97, 2512–2519.
- Rey, A. (2003) Rey. Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid, España: TEA Ediciones.
- Ris, M. & Noll, R. (1994). Long term neurobehavioral outcome in pediatric brain tumor patients: Review and methodological critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 21-42.
- Riva, D. & Giorgi, C. (2000). The neurodevelopmental price of survival in children with malignant brain tumors. *Childs Nervous System*, 6, 751–754.
- Rivera, R. (2006). Tumores del sistema nervioso central. Editores de Textos Mexicanos (1a. ed.) Hemato-oncología pediátrica. Principios generales (pp. 335-366). México D.F. México: Comité de enfermedades Hemato-Oncológicas en pediatría.
- Rivera, R. (2007). El niño con cáncer; los padecimientos más común para médico no especialista. (1ª. Ed.). México D.F. México: Editores de textos mexicanos.
- Robinson, L. & Petersen, S. (1992). The pulvinar and visual salience. *Trends in Neurosciences*, 15, 127-132.
- Ruiz, J. M. & Porta-Etessam, J. (2007). Neoplasias primarias del sistema nervioso central. En J. A. Molina, M. R. Luquin & F. J. Jiménez-Jiménez (Eds.), *Manual de diagnóstico y terapéutica neurológicos*. Barcelona, España: Viguera.
- Sedo, M. A. (2007). *FDT. Test de los cinco dígitos FDT*. Madrid, España: TEA Ediciones.
- Schiff, N. D. (2008). Central thalamic contribution to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1129, 105-118.

- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Dirección general de epidemiología y Salud. (2011). Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México (1a. ed.) México, DF, México: Secretaría de salud Subsecretaría de prevención y promoción de la salud Dirección general de epidemiología.
- Silberfarb, P. S. (1983). Chemotherapy and cognitive deficits in cancer patients. *Annual Review of Medicine*, 34, 35-46.
- Siffert, J. & Allen, J. C. (2000). Late Effects of Therapy of Thalamic and Hypothalamic Tumors in Childhood: Vascular, Neurobehavioral and Neoplastic. *Pediatric Neurosurgery*, 33, 105–111.
- Smith, E., Zurakowski, D., Saad, A., Scott, M. & Moses, M. (2008). Urinary biomarkers predict brain tumors presence and response to therapy. *Clinical Cancer Research*, 14(8), 2378-86.
- Shalkow, J., Guzman, J. I. & Palacios, J. M. (2010). Cirugía oncológica pediátrica: conceptos generales para el pediatra. *Acta Pediátrica Mexicana*, 31(4), 145-148.
- Sherman, S. M. (2005). Thalamic relays and cortical function. *Progress in brain Research*, 149, 107-126
- Sherman, S. M. (2007). The thalamus is more than just a relay. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(4), 417-422.
- Souweidane, M. M. & Hoffman, H. J. (1996). Current treatment of thalamic gliomas in children. *Journal of Neuro-oncology*, 28, 157–166
- Spiegler, B.J., Bouffet, E., Greenberg, M.L., Rutka, J.T. & Mabbott, D.J. (2004). Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 22(4), 706-713.
- Steiger, H. J., Götz, C., Schmid-Elsaesser, R. & Stummer, W. (2000). Thalamic astrocytomas: surgical anatomy and results of a pilot series using maximum microsurgical removal. *Acta Neurochirurgica*, 142, 1327–1337.
- Strominger, N. L., Demarest, R. J. & Laemle, L. B. (2012). *Noback's Human Nervous System: Structure and function* (7a. ed.). New York, NY, EE.UU: Humana Press.
- Valk, P. E. & Dillon, W. P. (1991). Radiation injury of the brain. *American Journal of Neuroradiology*, 12, 45–62.
- Van der Werf, Y., Witter, M., Uylings, H. & Jolles, J. (2000). Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review. *Neuropsychologia*, 38, 613-627.
- Van der Werf, Y., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M., Uylings, H. & Jolles, J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the



- thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia*, 41,1330–1344.
- Villarejo, F. & Martínez-Lage, J. F. (2008). Tumores cerebrales en niños. *Pediatría integral*, 12, 577-583.
- Walsh, S. R., Fortune, G. D., Gallagher, S. & Muldoon, O. (2012). Acquired brain injury: combining social psychological and neuropsychological perspectives. *Health Psychology Review*, 1, 37-41.
- Wechsler, D. (2007). *WISC-IV. Escala Wechsler de Inteligencia para niños* (4a. ed.). México: Manual Moderno.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R., Davis, R. N. & Meyers, C. A. (2004). The cognitive sequelae of standard dose adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*, 100, 2292-2299.
- Wefel, J. S., Witgert, M. E. & Meyers, C. A. (2008). Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cáncer therapy. *Neuropsychology Review*, 18, 121-131.
- Wilne, S., Collier, J., Kennedy, C., Koller, K., Grundy, R. & Walker, D. (2007). Presentation of childhood CNS tumors: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, 8, 685–95.
- Yasargil, M. G. (1996). Microneurosurgery. En M. G. Yasargil (Eds.), *Microneurosurgery of CNS tumors* (p. 229-307). New York, EE.UU: Thieme.
- Young, T. (2001). Magnetic Resonance Imaging of Pediatric Brain Tumors: State of the Art. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 12(6), 411-434.