



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES**

**“COMPARACIÓN HEMISFÉRICA DE LAS FUNCIONES
EJECUTIVAS EN PACIENTES CON GLIOMAS FRONTALES”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

P R E S E N T A :

LYA KATARINA PAAS OLIVEROS

Directora: Dra. Selene Cansino Ortiz

Revisora: Dra. Irma Yolanda del Río Portilla

Jurado:

Dra. Itzel Graciela Galán López

Mtra. Azalea Reyes Aguilar

Dra. Martha Patricia Trejo Morales





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

RECONOCIMIENTOS

La presente investigación se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT 238826) y de la Dirección General de Apoyo al Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México a través del Programa de Apoyo a Proyectos de investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT ID300312, IG300115).

Se agradece el apoyo financiero del Programa de Becas de Titulación para Exalumnos de Alto Rendimiento Académico de la Subsecretaría de Educación Superior (SEP) y de la Coordinación Nacional de Becas de Educación Superior (CNBES).

AGRADECIMIENTOS

La realización de este proyecto de investigación fue posible gracias al apoyo, esfuerzo y cariño de múltiples personas. Me gustaría agradecer a todos aquellos que estuvieron involucrados de alguna forma en el trabajo.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por abrirme las puertas a una educación superior de calidad y con conciencia social que fomentaron un crecimiento académico, profesional y personal y a la amplia diversidad de actividades culturales, sociales y deportivas. A todos los profesores que marcaron mi camino por la Facultad de Psicología.

A mi directora de tesis, **Selene Cansino**, por guiarme a lo largo de todo el proyecto, por tu dedicación, profesionalidad y comprensión, cada sugerencia fue muy enriquecedora; por tus valiosas enseñanzas en mi formación en la investigación y fomentar una mirada crítica.

Al **Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía** por brindarme un espacio para continuar mi formación profesional y llevar a cabo el presente estudio. Al grupo de trabajo de la Unidad de Cognición y Conducta; a **Ana Ruth** por transmitirme tantos conocimientos y la magia detrás de la neuropsicología que motiva tu labor diaria, a **Sergio Moreno** por el apoyo y las valiosas aportaciones al proyecto y a **Erika Aguilar** por la confianza concedida para ver a tus pacientes. A mis amigas, Clau, por nuestra reciente e intensa amistad que surgió en el momento indicado, Lupis, Flow, Monse, Pau, Mariana y Fer, por sus consejos, por las risas y los momentos compartidos.

Un especial agradecimiento a los **pacientes**, por su tiempo, colaboración e interés que hicieron posible este trabajo. Espero sea de utilidad para ustedes.

A mi revisora y profesora, **Irma Yolanda del Río**, por los conocimientos transmitidos en los inicios de mi formación y por tus observaciones y cuestionamientos que mejoraron el trabajo.

A mis sinodales, **Azalea, Itzel y Paty**, por tomarse el tiempo para leer, analizar y comentar mi tesis, sus aportaciones fueron muy enriquecedoras.

Al **Laboratorio de Cronoecología y Etología Humana**; a Jairo, por abrirme las puertas para ampliar mis conocimientos en un área de investigación muy bonito y por mantenerlas siempre abiertas con tanto cariño. A mis amigos, Vida, Julieta, Susana, Juan Juan y Javier, por todo su

apoyo, por nuestras pláticas con un humor tan peculiar y divertido y por impulsar siempre el crecimiento profesional con una mirada crítica.

Gracias infinitas a mis papás por el amor y apoyo incondicional, los consejos y hacer posible que alcance mis metas. A mi excepcional mamá, **Mercedes**, por entregarme siempre tanto cariño y transmitirme la alegría, tenacidad y energía hacia la vida, por socorrerme en todo momento, a veces cuando menos lo merecía, pero más lo necesitaba, por enseñarme a brindar apoyo a la gente. A mi papá, **Dieter**, por todas las enseñanzas e impulsarme a buscar algo que me interese con la inteligencia, sabiduría, tranquilidad, paciencia y dedicación que te caracterizan; por formar parte de los revisores de mi trabajo.

A mi hermano, **Ernesto**, mi mejor amigo desde que nací, por enseñarme a cuestionarme cosas de mí y de la vida con tu sensibilidad, cariño, inteligencia y humildad inigualable, por nuestra búsqueda incesante de la motivación y magia en lo que hacemos, por impulsarme a atreverme a tener nuevas experiencias que nos hagan crecer, por las peleas, tus consejos y chistes.

A **Andrea, Pau y Clau**, mis hermanas elegidas. Por las pláticas interminables, sus consejos y todas las aventuras inolvidables, porque han aportado a mi vida y crecimiento en muchos ámbitos, porque a veces creo que me conocen más de lo que yo misma me conozco. Nuestro lazo es una fuente de motivación y espero se preserve a pesar de la distancia.

A mi amiga desde la infancia, **Mari-an**, por los años que llevamos de conocernos, por tantas vivencias que nos han marcado tanto en México, como en Alemania, por tu sensibilidad y tus consejos.

A mis íntimos amigos que marcaron mi estancia en Berlín. A **CarlOscuro**, por ser el cronopio que me enseñó a ver y vivir la vida cambiando el lente de la cámara con el que se le mira, bailando y carcajeando durante nuestro camino. A **Cano**, por ser el apoyo que cualquier persona desea tener en el extranjero, por siempre tener un consejo que aportar, por tu peculiar y chistosa amistad. A **Tati**, por los lindos y mágicos momentos, por nuestras locuras y risas, pero también por los momentos de tensión, porque junto a ti crecí aprendiendo a convivir bajo el mismo techo.

CONTENIDO

RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. TUMORES CEREBRALES	10
2.1. Gliomas	11
2.1.1. Clasificación	12
2.1.2. Epidemiología	15
2.1.3. Manifestaciones clínicas de los gliomas	16
2.1.4. Tratamiento	18
3. LÓBULOS FRONTALES	21
3.1. Neuroanatomía de los lóbulos frontales	21
3.2. Funciones ejecutivas	27
3.2.1. Modelos teóricos	32
3.2.2. Evaluación neuropsicológica	38
3.2.3. Síndromes prefrontales	40
4. COMPARACIÓN HEMISFÉRICA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	44
4.1. Diferencias hemisféricas en personas sanas	45
4.2. Diferencias hemisféricas en pacientes con lesiones frontales	51
5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	57
6. MÉTODO	59
6.1. Planteamiento del problema	59
6.2. Hipótesis	59
6.3. Variables	60
6.4. Participantes	60
6.5. Diseño y tipo de estudio	64
6.6. Instrumentos	64
6.6.1. Instrumentos de selección	64
6.6.2. Instrumentos para evaluar funciones ejecutivas	66
6.7. Procedimiento	68

6.8. Análisis de datos	69
7. RESULTADOS	71
7.1. Diferencias en las funciones ejecutivas	71
7.2. Relación entre la volumetría de la lesión y las funciones ejecutivas	74
8. DISCUSIÓN	76
8.1. Diferencias hemisféricas de las funciones ejecutivas	76
8.2. Relación entre el volumen de la lesión y las funciones ejecutivas	82
9. CONCLUSIONES	83
10. LIMITACIONES Y SUGERENCIAS	84
11. REFERENCIAS	85
12. ANEXOS	97
12.1. Ficha de identificación	97
12.2. Carta de consentimiento informado para pacientes	98
12.3. Carta de consentimiento informado para participantes control	101
12.4. Abreviaturas	104

RESUMEN

Un tumor cerebral es una masa anormal de tejido corporal producido por la proliferación celular incontrolada, la cual ocasiona una lesión cerebral focal. Los gliomas son un tipo de tumor que invaden con frecuencia los lóbulos frontales, asociados a las funciones ejecutivas. Estas se definen como las capacidades cognitivas esenciales para responder de manera adaptativa a situaciones nuevas mediante conductas independientes, auto-remunerantes y productivas. Las investigaciones entorno a este tema demuestran que las personas con gliomas frontales puntúan más bajo en pruebas neuropsicológicas que miden funciones ejecutivas en comparación con individuos sanos. Sin embargo, la información es escasa e inconclusa en cuanto al efecto de la lateralidad de la lesión en las funciones ejecutivas. El objetivo principal del estudio fue comparar el desempeño en las funciones ejecutivas entre pacientes con glioma frontal izquierdo y con glioma frontal derecho con el propósito de determinar si la lesión de un hemisferio en particular afecta de manera más significativa estas funciones, comparándolos con un grupo control. Otro objetivo fue examinar la relación entre el volumen de la lesión y el desempeño en las pruebas que evalúan estas funciones. Participaron 13 pacientes diestros con un glioma frontal (entre 30 y 60 años de edad y escolaridad mínima de 9 años), 6 en el hemisferio izquierdo y 7 en el derecho, así como, 13 personas sanas (grupo control) diestras pareadas por edad, sexo y escolaridad con el grupo de pacientes. La evaluación consistió en una entrevista clínica y la aplicación de las siguientes pruebas: Minimental de Folstein, Inventario de Depresión de Beck, Inventario de Ansiedad de Beck, *Token Test*, Test de Palabras y Colores de Stroop, *Trail Making Test A y B*, Torre de Londres y Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin. Se midió el volumen de la lesión en imágenes de resonancia magnética. Se observó en los pacientes con glioma frontal izquierdo una menor velocidad de procesamiento y un menor control inhibitorio en el Test de Palabras y Colores de Stroop en comparación con el grupo control. Los pacientes con glioma frontal derecho cometieron más errores que las personas sanas en la tarea de secuenciación, evaluada con el *Trail Making Test A*. Ambos grupos de pacientes tuvieron más errores de planificación en la prueba Torre de Londres que los participantes del grupo control. El volumen de la lesión se asoció a un menor desempeño en el control inhibitorio, la planificación y la flexibilidad cognitiva. Los resultados sugieren que las funciones ejecutivas dependen de la integridad de ambos lóbulos frontales.

Palabras clave: *gliomas, lóbulos frontales, funciones ejecutivas, comparación hemisférica.*

1. INTRODUCCIÓN

Un tumor cerebral es una masa anormal de tejido producido por la proliferación celular incontrolada sin función fisiológica dentro del organismo y que suele invadir el tejido circundante (Kaye y Laws, 2012; Kreutzer, DeLuca y Caplan, 2011). Esta patología representa la segunda causa de muerte por lesión cerebral (Louis et al., 2007; Portellano, 2005). Los gliomas son tumores que surgen de las células gliales y su sintomatología depende de su naturaleza histológica, tamaño, velocidad de crecimiento, ubicación y estructuras lesionadas (American Brain Tumor Association, 2010; Louis et al., 2007). Una de las zonas cerebrales más afectadas por tumores cerebrales son los lóbulos frontales, responsables de las funciones ejecutivas. Estas funciones se definen como las capacidades cognitivas esenciales para responder de manera adaptativa a situaciones nuevas a través de una conducta independiente, auto-remunerante y productiva (Lezak, Howieson y Loring, 2004).

Se ha observado que las personas con gliomas frontales puntúan más bajo en pruebas neuropsicológicas que miden funciones ejecutivas en comparación con grupos de pacientes con tumores en otras zonas cerebrales y/o con grupos control (Demakis, 2003, 2004; Stuss et al., 2002). Sin embargo, aún no se conoce con certitud si estas afecciones cognitivas dependen del hemisferio en el que se encuentra la lesión (Davidson, Gao, Mason, Winocur y Anderson, 2008; Goldstein, Obrzut, John, Ledakis y Armstrong, 2004; Morris, Miotto, Feigenbaum, Bullock y Polkey, 1997; Sanz Cortés, Olivares Crespo y Barcia Albacar, 2011; Stuss, Bisschop et al., 2001). Ciertos autores (Aron, Monsell, Sahakian y Robbins, 2004) observaron que las lesiones en la región frontal derecha causan mayor daño que las lesiones en el hemisferio izquierdo. Sin embargo, otros estudios (Goldstein et al., 2004) demostraron mayor disfunción ejecutiva por lesiones frontales izquierdas, y otros (Sanz Cortés et al., 2011; Verreyt, Nys, Santens y Vingerhoets, 2011) no encontraron efectos lateralizados.

El objetivo del presente estudio fue comparar las funciones ejecutivas en pacientes con glioma frontal en el hemisferio izquierdo con aquellos con glioma frontal en el hemisferio derecho, y ambos grupos de pacientes con un grupo control. Esto permitió evaluar el deterioro de las funciones ejecutivas en los pacientes con diagnóstico de glioma frontal con respecto a personas sanas, así como analizar si dichas funciones se encuentran lateralizadas o dependen de ambos

hemisferios de manera indistinta. Asimismo, se exploró la relación entre el volumen de la lesión de los pacientes y su desempeño en las pruebas neuropsicológicas que miden estas funciones.

En los antecedentes, primero se aborda la definición, epidemiología, clasificación, sintomatología y tratamiento de los tumores cerebrales. En seguida se exponen las características anatomofuncionales de los lóbulos frontales, la definición de las funciones ejecutivas y los modelos más utilizados para describir la asociación entre dichas regiones y el funcionamiento ejecutivo. También se exponen las pruebas neuropsicológicas clásicas que se emplean para evaluar a las funciones ejecutivas, así como, la sintomatología asociada a la lesión de las tres diferentes regiones prefrontales, es decir, los síndromes prefrontales. Posteriormente se reportan los hallazgos sobre las asimetrías funcionales de las funciones ejecutivas a partir de estudios de neuroimagen, así como las alteraciones ejecutivas observadas de acuerdo a la lateralidad de la lesión.

Subsecuentemente, se desarrollan la justificación y los objetivos del estudio. En el método se exponen las preguntas de investigación, las hipótesis, así como las variables consideradas para su análisis. Del mismo modo, se describen las características de los participantes y de los instrumentos utilizados, y se detallan el procedimiento y los análisis estadísticos que se llevaron a cabo. A continuación se presentan los hallazgos, la discusión y las conclusiones que se desprenden de este estudio. Se aclaran las limitaciones del trabajo y se presentan sugerencias para futuras investigaciones. En la última sección se encuentran los anexos con la ficha de identificación, las cartas de consentimiento de los pacientes y participantes control y las abreviaturas utilizadas a lo largo del trabajo.

2. TUMORES CEREBRALES

Un tumor o neoplasia cerebral se define como una masa anormal de tejido producido por la proliferación celular incontrolada, que no tiene una función fisiológica dentro del organismo y suele invadir el tejido circundante (Kaye y Laws, 2012; Kreutzer et al., 2011). Los tumores cerebrales representan la segunda causa de muerte por lesión cerebral (Louis et al., 2007; Portellano, 2005); en México, a pesar de haber escasos datos epidemiológicos, Tirado Gómez, Vela Rodríguez y Mohar Betancourt (2008) afirman que el cáncer de encéfalo figura entre las primeras 15 causas de morbilidad, mientras que Chico-Ponce de León (2009) menciona que los tumores intracraneanos en el adulto están en el séptimo u octavo lugar dentro de la patología neoplásica.

Los tumores comienzan en las células, siendo éstas las unidades más básicas que forman el tejido del cuerpo. Existen muchos tipos de células, las cuales crecen y se dividen para producir nuevas células, reemplazando las que envejecen o para desempeñar nuevas funciones. Las células que están dañadas o que ya no se necesitan mueren para dar paso a las células de reemplazo sanas. Este proceso lleva su curso, pero cuando se altera el equilibrio de división, proliferación y muerte celular, se puede formar un tumor (Cajaraville, Carreras, Massó y Tamés, 2002; Kaye y Laws, 2012).

Ullán Serrano (2008) retoma numerosos estudios para indicar que el tumor cerebral primario surge a partir de un precursor celular indiferenciado, o células embrionarias primitivas, que tienen capacidad bipotencial de diferenciación neuroglial, es decir, la capacidad de originar tanto neuronas como células gliales.

El proceso de tumorigénesis puede dividirse en tres etapas principales (Domínguez Boada, 2004):

1. *Iniciación:* Es la etapa en la cual ocurre una alteración genética de la célula por mutaciones o expresión anormal de genes que cumplen funciones en el metabolismo y proliferación celular, apoptosis y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN).

La iniciación del proceso puede surgir a partir de eventos endógenos como errores en la replicación del ADN, la inestabilidad intrínseca de ciertas bases del ADN o el ataque de radicales libres generados durante el metabolismo celular. También puede ser modulado por

procesos exógenos como radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioletas (UV) y carcinógenos químicos, como la dieta o medicamentos que se consumen.

2. *Promoción*: Consiste en la expansión selectiva de las células iniciadas. Los agentes que la promueven producen alteraciones en las vías de transducción de señales celulares a través de receptores específicos. Es un proceso reversible tanto a nivel de la expresión génica, como a nivel celular, ya que no se producen alteraciones estructurales directas en el ADN.
3. *Progresión*: En esta etapa la célula iniciada se convierte en una célula potencialmente maligna. Este proceso es irreversible y las células que lo iniciaron se distinguen a nivel molecular por su alteración en la estructura genómica, lo que se refleja en la inestabilidad cariotípica (aparición de aberraciones cromosómicas, trastorno del aparato mitótico, de la función de los telómeros, hipometilación del ADN, recombinación, amplificación y transposición génica aberrantes). La progresión puede ocurrir a partir de células en etapa de promoción o directamente a partir de células normales afectadas por la administración de dosis citotóxicas elevadas de agentes carcinogénicos.

Con las divisiones celulares sucesivas de la población tumoral iniciada se van añadiendo nuevas mutaciones que alteran otras funciones celulares. Las células tumorales son poco responsables de los límites y proliferan al punto en el que causan daño en el flujo de nutrientes, interfieren en la arquitectura del tejido e invaden las áreas circundantes (Kreutzer et al., 2011), lo cual les otorga la capacidad de invasión, angiogénesis o neovascularización, y de provocar metástasis en puntos distantes del organismo.

2.1. Gliomas

Se puede identificar una amplia variedad de tumores del sistema nervioso central (SNC) (Louis et al., 2007), sin embargo, son muy diferentes entre sí. El presente estudio se enfoca en pacientes que padecen un tipo particular de tumor cerebral denominado glioma, debido a su alta incidencia y al hecho de que frecuentemente invaden a los lóbulos frontales, por lo que a continuación sólo se hará referencia a este tipo de tumores.

De acuerdo a su naturaleza histológica, los gliomas representan tumores que surgen de las células gliales, el tejido conjuntivo del cerebro que ayuda a mantener en su lugar y en buen funcionamiento a las neuronas. Diversos estudios (Efird, 2011; Rembao Bojórquez, 2008;

Schwartzbaum, Fisher, Aldape y Wrensch, 2006; Tirado Gómez et al., 2008) reportan que los gliomas son los problemas tumorales más frecuentes del SNC.

Los gliomas se clasifican según el tipo de célula glial involucrada (American Brain Tumor Association, 2010; Louis et al., 2007). Los astrocitos generan astrocitomas (incluyendo a los glioblastomas), los oligodendrocitos (células que conforman el aislamiento de las neuronas) forman oligodendrogliomas y los tumores llamados ependimomas surgen de las células ependimarias (células que conforman el recubrimiento de las cavidades con fluido en el cerebro). En ocasiones, los tumores presentan una mezcla de estas células y se denominan gliomas mixtos, como los oligoastrocitomas.

2.1.1. Clasificación

Existen múltiples sistemas de clasificación para las neoplasias del SNC. En primera instancia se puede diferenciar entre neoplasias primarias o metastásicas. Las neoplasias *primarias* derivan de tejido del SNC y otras estructuras contenidas en la cavidad intracraneal. Por su ubicación se considera que tanto las neoplasias del SNC, como las de las meninges, son intracraneales. Por otro lado, las neoplasias *secundarias o metastásicas* surgen a partir de células cancerígenas que se diseminan desde el tumor original (primario) hasta el SNC (Rembao Bojórquez, 2008).

De igual manera, los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Esta diferenciación se basa en criterios histológicos y biológicos (Rembao Bojórquez, 2008; Sanz Cortés et al., 2011). Las células malignas o cancerosas presentan cuatro características esenciales (Cajaraville et al., 2002):

- *Clonalidad*: el tumor maligno se origina de una sola célula que prolifera, por lo que se generan clones de células malignas.
- *Autonomía*: el crecimiento y desarrollo de las células cancerosas no es regulado de forma correcta por los moduladores hormonales y bioquímicos normales, por lo que se dice que un tumor maligno tiene crecimiento autonómico.
- *Anaplasia*: las células tumorales tienen una pérdida de diferenciación celular.
- *Capacidad metastásica*: la célula cancerosa tiene capacidad de difundir e invadir otros tejidos a distancia de su lugar de origen.

El sistema de clasificación más comúnmente utilizado es la “Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso” de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizada en el año 2007

(Louis et al., 2007). Este método incorpora e interrelaciona factores histológicos, morfológicos, citogenéticos, y marcadores inmunológicos, formulando una clasificación celular con el objetivo de unificar la terminología universal y posibilitar la comparación de estudios a nivel internacional (Louis et al., 2007).

La clasificación de la OMS también ofrece una diferenciación de los tumores por grados de acuerdo a las características histológicas, lo cual permite determinar el grado de malignidad, así como, predecir el crecimiento y comportamiento biológico de la neoplasia (Louis et al., 2007). En ambientes clínicos, los grados-OMS son un factor esencial para la elección del tratamiento. Los grados-OMS se basan en las siguientes características:

TABLA 1. Características para la clasificación de los tumores del SNC por grados-OMS (American Brain Tumor Association, 2010; Louis et al., 2007).

Características para la clasificación de los tumores del SNC por grados-OMS	
Grado I	Presentan crecimiento lento con un potencial proliferativo bajo y tienen bordes bien definidos.
Grado II	Presentan crecimiento lento, pero con bordes imprecisos. A pesar de la baja actividad proliferativa, pueden recurrir y algunos tienden a progresar a un grado más alto de malignidad.
Grado III	Presentan evidencia de malignidad histológica, anaplasia, atipia nuclear ¹ y actividad mitótica veloz, por lo que son infiltrantes con capacidad metastásica.
Grado IV	Presentan malignidad citológica, anaplasia, atipia nuclear, actividad mitótica veloz y propensión a generar necrosis. Debido a la alta capacidad metastásica, generalmente reciben un mal pronóstico.

OMS = Organización Mundial de la Salud

Los tumores de bajo grado (I- y II-OMS) son considerados benignos, mientras que los de alto grado (III- y IV-OMS), malignos. Los gliomas se encuentran bajo la categoría de “Tumores de Tejido Neuroepitelial” en la “Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso” de la OMS (Louis et al., 2007). De acuerdo a los grados-OMS, los gliomas se clasifican de la siguiente manera:

¹ *Atipia nuclear*: Variación en la morfología nuclear, es decir, cambios en la forma, el tamaño y el proceso de división nuclear; puede acompañarse de hiperchromasia (Rembao Bojórquez, 2008).

TABLA 2. Clasificación de los gliomas de acuerdo a los grados-OMS (Louis et al., 2007).

	Grado-OMS			
	I	II	III	IV
Tumores astrocíticos				
Astrocitoma pilocítico	X			
Astrocitoma de células gigantes subependimario	X			
Astrocitoma pilomixóide		X		
Astrocitoma difuso		X		
Xantastrocitoma pleomórfico		X		
Astrocitoma anaplásico			X	
Glioblastoma				X
Glioblastoma de células gigantes				X
Gliosarcoma				X
Tumores oligodendrogliales				
Oligodendroglioma		X		
Oligodendroglioma anaplásico			X	
Tumores oligoastrocíticos				
Oligoastrocitoma		X		
Oligoastrocitoma anaplásico			X	
Tumores ependimarios				
Subependimoma	X			
Ependimoma mixopapilar	X			
Ependimoma		X		
Ependimoma anaplásico			X	
Otros tumores neuroepiteliales				
Glioma angiocéntrico	X			
Glioma coroideo del tercer ventrículo		X		
Tumores neuronales y glio-neuronales mixtos				
Gangliocitoma	X			
Ganglioglioma	X			
Ganglioglioma anaplásico		X		
Ganglioglioma y astrocitoma desmoplástico infantil	X			
Tumor neuroepitelial disembrionárico	X			
Neurocitoma central		X		
Neurocitoma extraventricular		X		
Liponeurocitoma cerebelar		X		
Paranglioma de médula espinal	X			
Tumor papilar glioneuronal	X			
Tumor glioneuronal formador de Rosetas del 4º ventrículo	X			

Por lo tanto, para la clasificación se deben de tomar en cuenta diversas características morfológicas como la celularidad, la arquitectura, la atipia, la anaplasia, la vascularidad, la actividad mitótica, y la inflamación o edema. Asimismo se deben considerar características macroscópicas en relación con la forma, el color, la consistencia y la superficie del corte (Rembao Bojórquez, 2008). Otra forma de clasificar a los tumores del SNC es por su ubicación o la región afectada; la localización anatómica en el SNC confiere al tumor una conducta biológica característica.

2.1.2. Epidemiología

El análisis epidemiológico de los tumores cerebrales es una tarea complicada, ya que la estimación depende, en buena medida, de la disponibilidad de los servicios de salud, así como de la normatividad que rige los registros de cáncer. Frecuentemente resulta difícil comprobar los casos nuevos y examinar la etiología para recolectar y llevar un registro de datos fidedignos (Kaye y Laws, 2012; Tirado Gómez et al., 2008). Es por esto que existen diferencias en los valores epidemiológicos reportados en diversos estudios. Asimismo, la incidencia de los tumores del SNC varía conforme a la edad, el sexo, el grupo étnico, el país, y a lo largo del tiempo (Kaye y Laws, 2012).

Dolecek, Propp, Stroup y Kruchko (2012) mencionan que los tumores cerebrales primarios afectan principalmente a las meninges (35.2%), la hipófisis (15.3%), donde se generan los llamados adenomas, y los lóbulos frontales (8.9%).

Los meningiomas, tumor cerebral que surge a partir de las meninges, representan el 35.5% de todos los tumores cerebrales primarios benignos, siendo los más comunes dentro de esta categoría (Schwartzbaum et al., 2006).

En contraste, los gliomas representan el 30% de todos los tumores cerebrales y el 80% de todos los tumores malignos (Dolecek et al., 2012; Efird, 2011; Schwartzbaum et al., 2006). Los gliomas se observan con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres; sin embargo estas diferencias son muy pequeñas en el caso de los oligodendrogliomas (Schwartzbaum et al., 2006; Tirado Gómez et al., 2008).

Los astrocitomas constituyen el grupo más grande de gliomas (aprox. 75%) (Efird, 2011; Rembao Bojórquez, 2008). El glioblastoma multiforme (GBM) es el astrocitoma más común,

representando el 17% de todos los tumores cerebrales primarios y el 54% de todos los gliomas; éste se asocia con una tasa de supervivencia muy baja (Efird, 2011; Schwartzbaum et al., 2006).

El pronóstico se basa en el diagnóstico, incluyendo los hallazgos histológicos y el grado de malignidad, así como en el sitio neuroanatómico comprometido, la edad del paciente, el número y la extensión de escisiones quirúrgicas, el tipo y la cantidad de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) usados, y los recursos socioeconómicos (Rembao Bojórquez, 2008). El pronóstico para pacientes con glioma es generalmente muy pobre; Schwartzbaum et al. (2006) reportaron que únicamente el 30% de pacientes menores a 45 años de edad, y el 2% de pacientes mayores a 65 años de edad, en la fecha de recibir el diagnóstico de glioma, sobreviven dos o más años.

2.1.3. Manifestaciones clínicas de los gliomas

La sintomatología depende de la naturaleza histológica, del tamaño, de la velocidad de crecimiento, de la ubicación del tumor y de las estructuras lesionadas (Alomar, 2010; Louis et al., 2007). Cabe resaltar que uno de los principales determinantes de las manifestaciones clínicas de los tumores del SNC es que evolucionan dentro de un espacio inextensible, por lo que si la neoplasia sobrepasa determinado volumen, provoca una serie de alteraciones, asociadas al incremento de la presión intracraneal (PIC) y con el punto de implantación (Rembao Bojórquez, 2008). La intensidad, frecuencia y duración de los síntomas varían de acuerdo al tipo de tumor.

Dentro de las manifestaciones clínicas de los tumores cerebrales se pueden diferenciar síntomas neurológicos *focales* y *generalizados* (Alomar, 2010; García Ramos, Orozco Narváez, Padilla Aranda y Estañol Vidal, 2008). Estos últimos surgen a partir del edema cerebral y del aumento de la PIC; y consisten en cefalea, náusea, vómito, crisis convulsivas, parálisis del VI nervio craneal, rigidez en la nuca y deficiencias cognitivas (Alomar, 2010; García Ramos et al., 2008; Tucha, Smely, Preier y Lange, 2000).

Se ha descrito que la cefalea más común es de tipo tensional, por lo regular bifrontal y más intenso en el lado afectado. Las crisis convulsivas tienen una incidencia general de 35%. En particular, se presentan en 92% de los pacientes con oligodendrogliomas, en 70% con astrocitomas y meningiomas, y en 35% con GBM. El tipo de crisis se relaciona con la ubicación del tumor (García Ramos et al., 2008).

Otro síntoma es el deterioro cognitivo, el cual afecta a más del 50% de pacientes con neoplasias intracraneales y se presenta de forma sutil y gradual. Dentro de este ámbito destacan la fatiga, somnolencia, disminución en habilidades psicomotoras, pérdida gradual de la memoria, así como cambios sutiles en personalidad y motivación, indiferencia, pérdida de la autocrítica, depresión e irritabilidad (García Ramos et al., 2008).

García Ramos et al. (2008) reportaron una diferencia de los síntomas generalizados de acuerdo al grado-OMS de los gliomas (Tabla 3).

TABLA 3. Síntomas neurológicos generalizados de acuerdo al grado-OMS de los gliomas (García Ramos et al., 2008).

Síntoma	Glioma Bajo Grado	Glioma Alto Grado
Cefalea	40%	50%
Crisis convulsivas	65 - 95%	15 - 25%
Hemiparesia	5 - 15%	30 - 50%
Estado de alerta alterado	10%	40 - 60%

Por otro lado, los síntomas neurológicos focales reflejan el efecto de los tumores en estructuras específicas, por lo que se relacionan con la localización intracraneal del tumor. El punto de implantación desempeña un papel primordial, ya que si se comprimen centros de importancia vital, muy pronto aparecerá una grave sintomatología. Por ejemplo, si un tumor afecta la vía óptica se presentará pérdida de la agudeza visual o proptosis ocular².

Una de las zonas cerebrales donde surgen más tumores cerebrales es en los lóbulos frontales, los cuales regulan múltiples funciones cognitivas superiores. La mayoría de los tumores que afectan esta zona son silenciosos hasta que crecen lo suficiente y desplazan las estructuras de la línea media, y es cuando aparecen síntomas generalizados que afectan la personalidad, conducta y cognición (Alomar, 2010; García Ramos et al., 2008). Fox, Mitchell y Booth-Jones (2006) detallaron los síntomas que pueden aparecer ante tumores cerebrales frontales: cambios de personalidad (apatía, impulsividad, indiferencia, falta de interés), iniciación retardada, síndrome disejecutivo, falta de inhibición, pérdida de memoria, falta de autoconciencia sobre la propia

² *Proptosis ocular*: Desplazamiento del globo ocular hacia delante (Foguet Boreu y Coll de Tuero, 2002).

condición (anosognosia), y cambios motores (hemiparesia) del habla y de la visión; así como, afasia motora si la lesión es en el hemisferio izquierdo y el paciente es diestro.

2.1.4. Tratamiento

Existen diversos tratamientos para los tumores cerebrales. El esquema terapéutico se basa en factores como los objetivos planteados (terapia curativa, paliativa o experimental)³, el tipo de tumor, su extensión y velocidad de crecimiento, la ubicación en el encéfalo, y los factores propios de cada paciente (edad, estado funcional, patología concomitante, etc.). Las principales modalidades terapéuticas utilizadas son la neurocirugía, la radioterapia y la quimioterapia, o una combinación de éstas (Cajaraville et al., 2002; Zínser Sierra, 2008).

Neurocirugía

El tratamiento neuroquirúrgico es la alternativa de intervención más empleada en los tumores cerebrales. La resección quirúrgica busca extirpar la mayor cantidad de masa tumoral posible, preservando las funciones cognitivas y sin dejar secuelas neurológicas importantes. Los objetivos principales son establecer un diagnóstico histopatológico a partir de la biopsia, aliviar la PIC y el efecto de masa, mejorando de esta forma las funciones neurológicas, y lograr una citorreducción oncológica que puede prolongar la vida, además de mejorar la eficacia de los tratamientos coadyuvantes (Cajaraville et al., 2002; León-Carrión, 1995; Zínser Sierra, 2008). Los procedimientos estereotácticos⁴ incrementan la exactitud para llegar al sitio de las lesiones.

Aunque la meta ideal sea la resección total del tumor, no en todos los casos es posible. Ésta es más probable cuando el tumor está bien circunscrito, como en los tumores de grados-OMS bajos. Sin embargo, en los casos en que la infiltración tumoral es difusa o cuando la neoplasia involucra estructuras neuronales (por ejemplo, el nervio óptico) o vasculares funcionalmente importantes, o cuando los tumores se localizan en regiones de difícil acceso, como en los tumores que cruzan

³ *Terapia curativa*: el objetivo es librar al paciente clínica- y patológicamente de la enfermedad.

Terapia paliativa: busca mitigar los síntomas y/o prolongar la supervivencia, manteniendo el estado funcional del paciente y su calidad de vida.

Terapia experimental: ensayos clínicos que buscan nuevas estrategias en el tratamiento (Cajaraville et al., 2002).

⁴ Procedimiento dirigido a un objetivo intracraneal, mediante el uso de una guía tridimensional (marco estereotáctico) que se ajusta a la cabeza del paciente y un dispositivo (TC o IRM), lo cual ayuda a localizar con precisión partes relevantes en el cerebro (Mennel et al., 2010).

la línea media, la resección completa con preservación de las funciones neurológicas no es posible (Kolb y Whishaw, 2008; Mennel et al., 2010; Zínser Sierra, 2008). En el caso de una resección parcial, se deja la menor cantidad de masa tumoral, la cual puede ser atacada por medio de tratamientos adyuvantes, como la RT y/o QT, como en el caso de gliomas de grados-OMS altos o recurrentes (Mennel et al., 2010).

Radioterapia (RT)

La radioterapia es una herramienta para curar, controlar y/o paliar neoplasias, la cual se basa en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes (rayos X o rayos gamma). Estas radiaciones crean la suficiente energía para extraer los electrones de su órbita en las moléculas de células vivas. Cuando el impacto rompe cadenas simples o dobles del ADN, puede impedir la actividad mitótica, y eventualmente, causar muerte celular. Ambas células, normales y cancerígenas, tienen la capacidad de recuperarse ante el daño por radiación en diferente grado. Sin embargo, al fraccionar la administración de RT en dosis de baja intensidad diariamente, las células normales se conservan mejor, ya que pueden reparar el daño celular con mayor facilidad, mientras que las células cancerígenas que proliferan activamente son más afectadas por la radiación en la fase de replicación del ADN, por lo que mueren (Hinojosa Gómez, 2008; Mennel et al., 2010; Stark-Vance y Dubay, 2011). La cantidad de dosis de radiación absorbida se mide en gray (Gy), lo cual equivale a la absorción de un joule de energía por kilogramo de materia irradiada (1 Gy = 1 J/kg). Un fraccionamiento habitual consiste en la aplicación de 1.8 a 2.0 Gy cada 24 horas (Hinojosa Gómez, 2008; Stark-Vance y Dubay, 2011).

La técnica utilizada puede ser radioterapia externa o teleterapia⁵, braquiterapia⁶, radiocirugía estereotáctica⁷ o radioterapia metabólica⁸. La eficacia de la RT depende, en gran parte, de la radiosensibilidad interna del tumor, así como de la reparación, repoblación, reoxigenación y redistribución (Cajaraville et al., 2002; Hinojosa Gómez, 2008; Mennel et al., 2010).

⁵ *Teleterapia*: la fuente radioactiva, con equipos de cobalto o aceleradores lineales, está alejada del paciente.

⁶ *Braquiterapia*: el isótopo radioactivo se implanta en el tejido a tratar o dentro de una cavidad orgánica.

⁷ *Radiocirugía estereotáctica*: se administra una fracción única y de gran intensidad (aprox. 15 a 30 Gy) de radiación ionizante a un blanco pequeño y bien definido.

⁸ *Radioterapia metabólica*: el isótopo radioactivo se administra por vía intravenosa u oral, y tras distribuirse por el organismo es captado preferentemente por órganos con tropismo.

Generalmente los gliomas de grados-OMS altos requieren dosis más altas de RT (alrededor de 56 a 66 Gy en 5 a 7 semanas) inmediatamente después de la cirugía (Hinojosa Gómez, 2008). En el caso de los GBM, la RT postoperatoria se combina con QT con temozolomida; cuando la lesión recurre, se recomienda la reoperación en pacientes con buena calidad de vida y en lesiones que no representan un riesgo durante la operación (Mennel et al., 2010). Por otro lado, en gliomas de grados-OMS bajos se debe tomar en cuenta el grado de resección, las crisis convulsivas y la sintomatología para decidir si la RT postoperatoria se aplica de inmediato o cuando hay evidencia de progresión. Por lo regular se administra una dosis total de 45 a 54 Gy (Hinojosa Gómez, 2008; Mennel et al., 2010).

Quimioterapia (QT)

La quimioterapia utiliza diversos agentes citotóxicos, como temozolomida, carmustina y procarbina, que tienen la capacidad de permear la barrera hematoencefálica, afectando el crecimiento y la proliferación de células neoplásicas (García-Navarrete Salinas y Briceño González, 2008; Stark-Vance y Dubay, 2011). La vía de administración puede ser intravenosa, oral o por implante, y a menudo se usa en combinación con la RT. También se pueden prescribir radiosensibilizadores, que hacen que las células cancerígenas se vuelvan más sensibles a la RT, así como medicamentos que modifiquen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Mennel et al., 2010).

En cuanto a los gliomas malignos, la QT no cura la neoplasia por la alta frecuencia de quimiorresistencia. Sin embargo, controla la tasa de proliferación celular, la angiogénesis y el proceso de migración de células neoplásicas hacia otras zonas cerebrales, y se encamina a mejorar la calidad de vida de los pacientes (García-Navarrete Salinas y Briceño González, 2008). Mennel et al. (2010) mencionan que la QT se ofrece a pacientes con lesiones recurrentes o progresivas que no son candidatos a cirugía; en general se utiliza como último recurso.

En el caso de los gliomas de grados-OMS bajos se debe analizar de manera individual la conveniencia de la QT como tratamiento adyuvante. Generalmente no se utiliza en el manejo temprano, pero cuando hay sospecha de que el tumor presenta transformación maligna, se debe de considerar el tratamiento multimodal.

3. LÓBULOS FRONTALES

El cerebro humano tiene más de 100 billones de neuronas, y siendo un órgano que alberga una gran cantidad de información acerca del mundo y un gran número de conductas posibles, requiere de funciones como la atención, la capacidad de toma de decisiones y coordinación (Miller y Cohen, 2001). Estas habilidades de control cognitivo dependen de un circuito neuronal que se extiende por gran parte del cerebro, pero se ha observado que la corteza prefrontal juega un papel especialmente importante. Dicha zona es un conjunto de áreas neocorticales interconectadas que mandan y reciben proyecciones de los sistemas corticales sensoriales y motores, y de múltiples estructuras subcorticales (Miller y Cohen, 2001).

3.1. Neuroanatomía de los lóbulos frontales

En la especie humana los lóbulos frontales constituyen la tercera parte del total del cerebro y se encuentran en el polo anterior, se sitúa en la parte superior al lóbulo temporal separado por la cisura de Silvio (cisura lateral), y en la parte anterior al lóbulo parietal, separado por la cisura central (cisura de Rolando) (Miller y Cummings, 2007). Los lóbulos frontales están conformados por cuatro giros: precentral, superior, medio e inferior, y su irrigación sanguínea es suministrada por la arteria cerebral media y anterior (Figura 1).

Según el desarrollo filogenético, la corteza frontal es la más reciente, y de acuerdo al desarrollo ontogénico se ha demostrado que es la última estructura en desarrollarse, en especial la corteza prefrontal (CPF); su desarrollo se completa hasta la tercera década de la vida cuando concluye el proceso de mielinización. Esto coincide con la maduración de las funciones cognitivas superiores, como el lenguaje y el razonamiento, las cuales dependen fuertemente de la conectividad cortico-subcortical y cortico-cortical. Por otro lado, a partir de la séptima u octava década de la vida se observa una pérdida de volumen en sustancia gris, atrofia dendrítica, pérdida de espinas sinápticas, lo cual deteriora las funciones relacionadas a estas zonas cerebrales (Fuster, 2008).

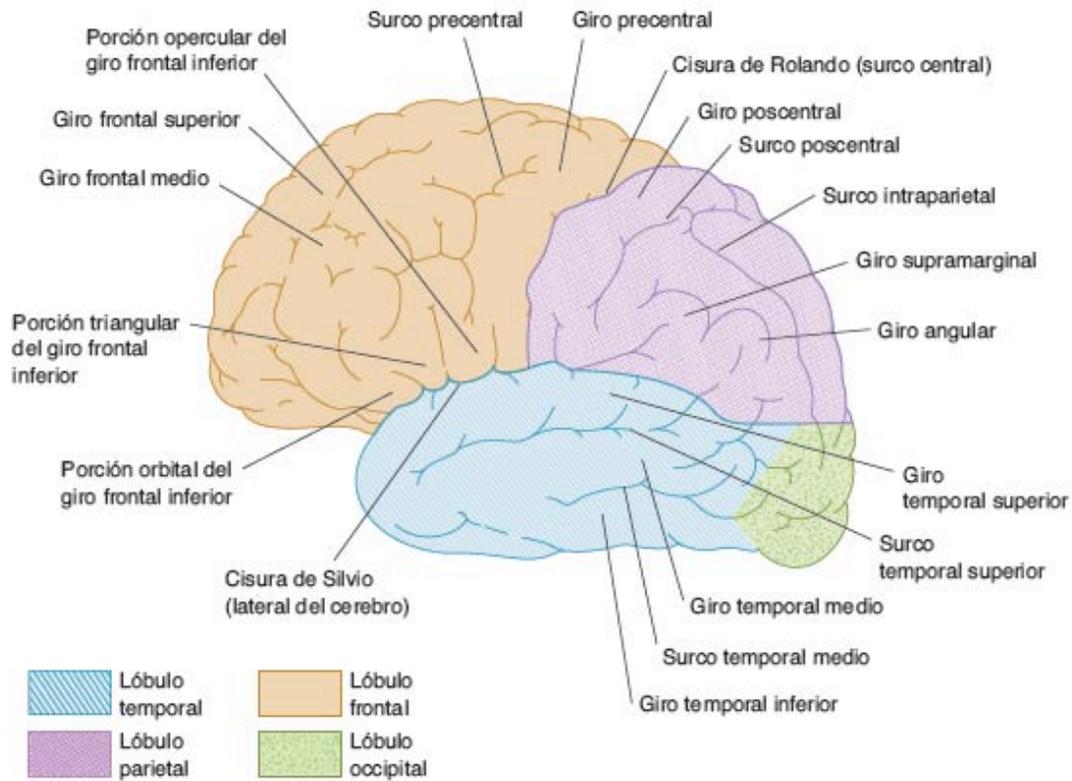


FIGURA 1. Vista lateral del hemisferio cerebral izquierdo, donde se aprecian los lóbulos cerebrales, los giros y las cisuras principales, imagen tomada de Waxman (2011, pág. 133).

Los lóbulos frontales se pueden dividir funcionalmente en dos grandes zonas: la corteza motora en la parte posterior y CPF en la anterior (Afifi y Bergman, 2006; Nieuwenhuys, Voogd y Huijzen, 2008). Esta división coincide con la clasificación de acuerdo a la citoarquitectura de la capa IV de la corteza cerebral, en ella la corteza motora constituye la zona agranular, mientras que la corteza prefrontal la granular (Nieuwenhuys et al., 2008).

La corteza motora ocupa la mitad posterior del lóbulo frontal y se subdivide en las áreas que se ilustran en la Figura 2 y que se describen a continuación:

Corteza motora primaria (MI, área 4 de Brodmann)

Región que se sitúa en el giro precentral donde se encuentra representado el homúnculo motor. Esta área participa en la iniciación de la motricidad voluntaria del lado contralateral del cuerpo. MI recibe fibras del núcleo ventrolateral del tálamo y en ella se originan del 30 al 40% de las

fibras de la vía piramidal que viajan hasta la médula espinal (Afifi y Bergman, 2006; Kolb y Whishaw, 2008; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005).

Corteza premotora (área 6 de Brodmann)

Región que se sitúa por delante de MI en la cara externa del lóbulo frontal, sus funciones son la programación y selección de movimientos complejos que dependen de aferencias sensoriales. La corteza promotora recibe fibras del núcleo ventral anterior del tálamo y las fibras de sus células se proyectan hacia los sistemas piramidal (cerca del 30%) y extrapiramidal. En esta región se ubica el área motora suplementaria (AMS) en la parte medial del área 6 de Brodmann. El AMS es crucial para la organización temporal del movimiento cuando se realizan secuencias de múltiples movimientos y ejecuciones que requieren la recuperación de la memoria motora u otros conocimientos (Afifi y Bergman, 2006; Kolb y Whishaw, 2008; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005).

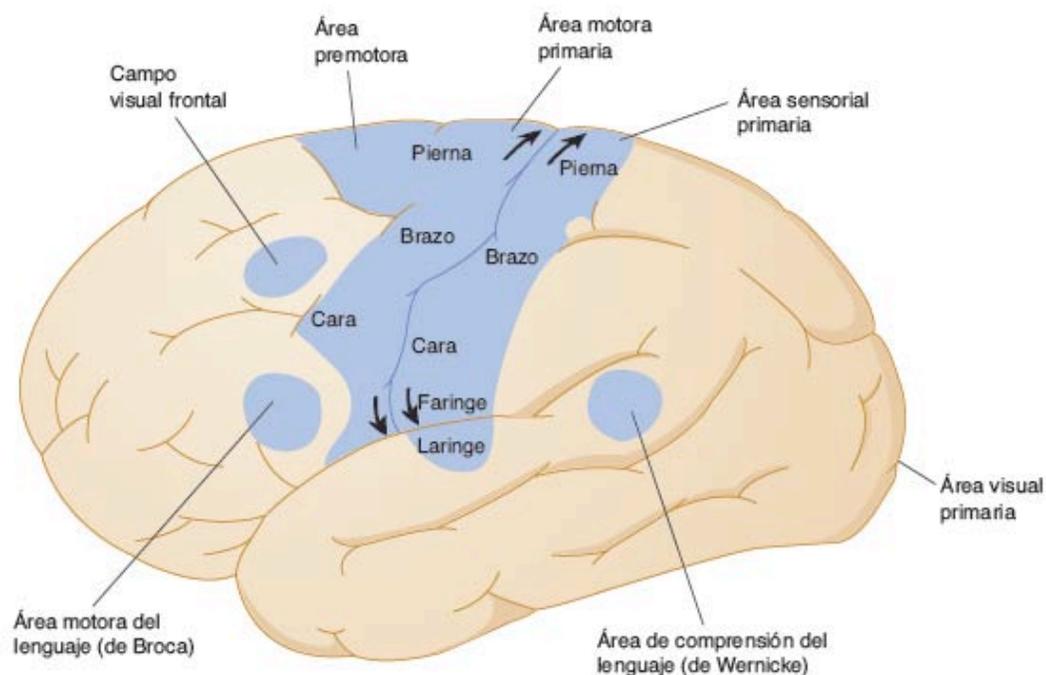


FIGURA 2. Vista lateral del hemisferio cerebral izquierdo, donde se observan las áreas corticales motoras y sensitivas, imagen tomada de Waxman (2011, pág. 139).

Campo visual frontal (área 8 de Brodmann)

Región que se localiza en la zona anteromedial del lóbulo frontal y que controla los movimientos oculares, tanto los reflejos sacádicos como los movimientos voluntarios implicados en el seguimiento o búsqueda de objetos (Afifi y Bergman, 2006; Kolb y Whishaw, 2008; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005).

Área de Broca (áreas 44 y 45 de Brodmann del hemisferio izquierdo)

Región situada en el giro frontal inferior, representa la zona asociativa motora que integra diversos componentes del lenguaje, entre ellos, el semántico (proveniente de la parte posterior del cerebro), la motivación (proveniente del sistema límbico) y la planificación articulatoria necesaria para el habla (Afifi y Bergman, 2006; Kolb y Whishaw, 2008; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005).

Por otro lado, la CPF (Figura 3), anterior a la corteza premotora, es una de las áreas más interconectadas con otras regiones cerebrales, entre ellas destacan las cortezas parietal, temporal y occipital, las estructuras límbicas, los ganglios basales, el hipotálamo y el cerebelo. La CPF recibe proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo (Afifi y Bergman, 2006; Jódar-Vicente, 2004; Miller y Cohen, 2001). Todas las conexiones prefrontales son prácticamente recíprocas, es decir, que las estructuras que mandan fibras hacia la CPF también reciben conexiones de ésta, a excepción de los ganglios basales y núcleos pontinos, a los cuales la CPF manda proyecciones directas sin ser recíprocas (Fuster, 2008). La complejidad anatómica de la CPF hace imposible una homogeneidad funcional; sin embargo, en algún nivel probablemente exista cierta sinergia o unidad en sus funciones. La evidencia experimental y clínica indica que las funciones básicas de la CPF se llevan a cabo por diferentes regiones a lo largo de la superficie cortical que se distinguen por ciertos patrones topológicos y por su arquitectura funcional (Fuster, 2008; Miller y Cummings, 2007).

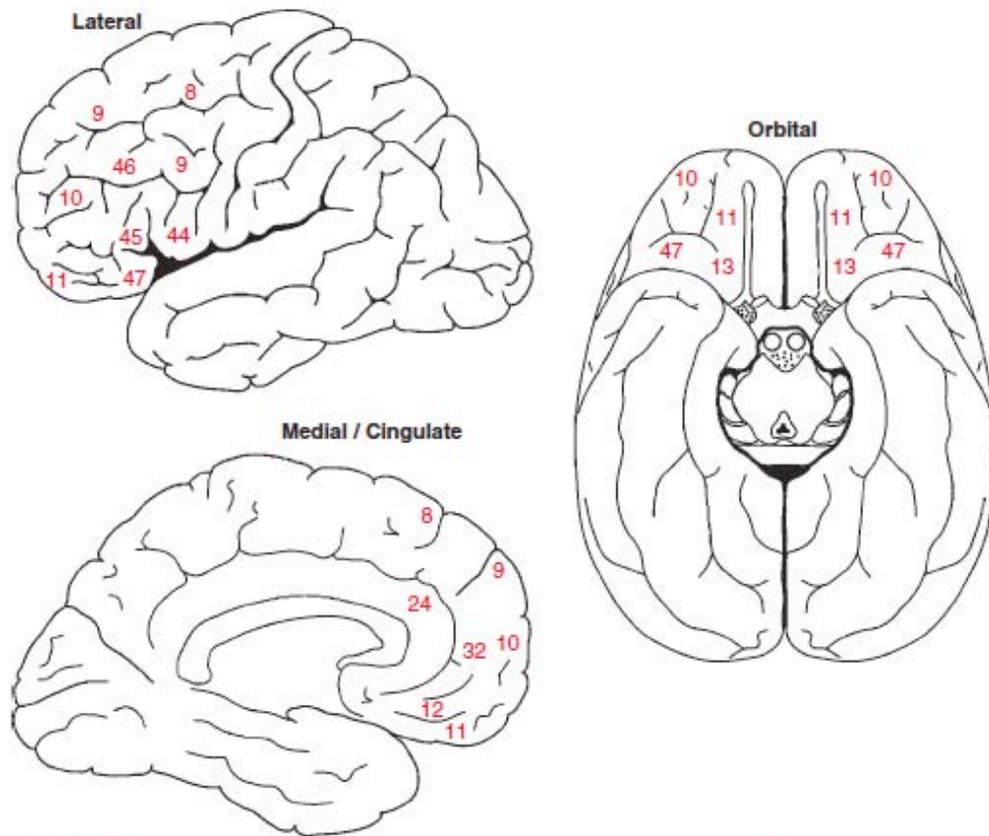


FIGURA 3. Vista lateral, orbital y medial de la corteza prefrontal con las regiones numeradas a partir del mapa citoarquitectónico de Brodmann, imagen tomada de Fuster (2008, pág. 197).

La CPF controla procesos cognitivos complejos como la orientación, atención, toma de decisiones basada en información interna o externa y en experiencias pasadas, planificación, secuenciación de conductas, emoción, personalidad y funciones ejecutivas (Nieuwenhuys et al., 2008). La CPF se divide en tres áreas anatómicas:

Corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL, áreas 8, 9, 10 y 46 de Brodmann)

Esta región, ubicada en la superficie lateral de la CPF, tiene un papel crítico en la organización temporal y planificación de las acciones dirigidas hacia una meta (Afifi y Bergman, 2006; Jódar-Vicente, 2004; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005). La integración de la información sensorial, motriz y cognitiva ocurre a través de la atención, la memoria de trabajo, el establecimiento de categorías, y la modulación y regulación de las acciones para solucionar un problema a través de la flexibilidad cognitiva y el automonitoreo. Estas funciones dependen de la

CPF DL por lo que esta región constituye el sustrato neuronal para las funciones ejecutivas (Fuster, 2008). Este sistema establece conexiones con el tálamo lateral, el núcleo caudado dorsal y la neocorteza (Fuster, 2008).

Cummings y Miller (2007) proponen que la CPF DL dorsal se activa primero durante el monitoreo de la información en la memoria de trabajo, mientras que la CPF DL ventral regula la codificación y recuperación activa de información almacenada en regiones corticales posteriores de asociación a través de juicios selectivos. Una lesión en esta región se asocia con dificultades en el mantenimiento de la atención, deterioro de la memoria de trabajo, dificultad en la planificación, deterioro en la resolución de problemas y perseveraciones (Afifi y Bergman, 2006).

Corteza orbitofrontal (COF, áreas 11, 12, 13 y 47 de Brodmann)

Esta región se sitúa en la cara basal anterior de la CPF, por encima de las órbitas oculares. La COF tiene funciones inhibitorias, porque controla las conductas impulsivas o instintivas; además, evita la interferencia de estímulos irrelevantes, lo que permite dirigir la atención hacia una meta en particular. Otras funciones de esta región son la integración de la información afectiva con el propósito de regular la emoción, el comportamiento social y la empatía. Las personas con lesiones orbitofrontales presentan deterioro grave en la toma de decisiones, conductas impulsivas, labilidad emocional, cambios en la personalidad, desinhibición social, falta de empatía y desconsideración del impacto que sus conductas tienen sobre los demás (Afifi y Bergman, 2006; Cummings y Miller, 2007).

Corteza frontomedial (CFM, áreas 24, 25 y 32 de Brodmann)

La CFM también es conocida como corteza paralímbica porque rodea a las áreas del sistema límbico (Afifi y Bergman, 2006; Jódar-Vicente, 2004; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005). Esta región se localiza en la porción medial de la cisura interhemisférica y está constituida por la corteza cingular anterior (CCA, área 24 de Brodmann), la región paraolfatoria (área 25 de Brodmann) y la región medial (área 32 de Brodmann).

La CFM está estrechamente conectada con el sistema límbico, sus funciones son el procesamiento y la regulación emocional, la motivación, la actividad exploratoria, el autocontrol, la atención sostenida, el mantenimiento temporal de las respuestas conductuales, y la modulación

de la atención durante procesos afectivos (Afifi y Bergman, 2006; Cummings y Miller, 2007). Zillmer, Spiers y Culbertson (2008) resaltaron la proximidad e interconexión de la CCA y la COF, por lo que sugirieron que ambas regiones interactúan para apoyar el funcionamiento ejecutivo. Se ha propuesto (Afifi y Bergman, 2006; Jódar-Vicente, 2004; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005) que la CCA monitorea y modifica las acciones que se están llevando a cabo, mientras que la COF monitorea las consecuencias de tales acciones para guiar acciones futuras. Cuando hay una lesión en esta región, los pacientes muestran apatía, disminución de la motivación e iniciativa, indiferencia, así como dificultades en la atención.

3.2. Funciones ejecutivas

Los lóbulos frontales se asocian con múltiples procesos, entre ellos se distinguen por un lado, la conducta motriz voluntaria y el lenguaje expresivo, y por el otro, la coordinación del afecto, la emoción, la motivación y la conducta social con la cognición. Sin embargo, las funciones ejecutivas representan el proceso cognitivo más característico de la CPF. Luria (1980) describió en 1966 que los pacientes con daño en la región frontal carecen de iniciativa y motivación, son incapaces de plantear metas u objetivos, y de diseñar planes de acción para lograr una meta u objetivo. Posteriormente, Muriel Lezak (Lezak et al., 2004) introdujo en 1976 el término funciones ejecutivas (FE) para referirse a las capacidades cognitivas esenciales para responder eficazmente a situaciones nuevas y llevar a cabo conductas independientes, auto-remunerantes y productivas. En contraste, Fuster (2008) define a la función ejecutiva como la habilidad para organizar temporal y deliberadamente una secuencia de acciones, el lenguaje y el razonamiento hacia un objetivo.

Cabe resaltar que el término FE no se refiere a un concepto único, ni a funciones que dependen de una localización cerebral específica. Más bien, existen varias definiciones y se han utilizado para referirse a una constelación de procesos cognitivos y habilidades conductuales. Dentro de este contexto, existen diferencias entre diversos autores sobre los componentes de las FE (Tabla 4). De manera integral, se puede decir que las FE son la base de múltiples capacidades cognitivas, emocionales y sociales, algunas de ellas son la solución de problemas, planificación, secuenciación, atención sostenida, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, razonamiento, regulación de eventos novedosos, control inhibitorio, empleo de la retroalimentación, monitoreo,

motivación y ejecución eficaz (Chan, Shum, Toulopoulou y Chen, 2008; Fuster, 2008; Lezak et al., 2004; Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Verdejo-García y Ríos-Lago, 2012).

TABLA 4. Componentes de las Funciones Ejecutivas de acuerdo a diversos autores.

Autor	Componentes de las Funciones Ejecutivas	
Lezak et al. (2004)	Volición Planificación Acción intencional Ejecución efectiva	
Elliot (2003)	Solución de problemas Flexibilidad cognitiva y conductual Capacidad para establecer metas Planificación y secuenciación	
Chan et al. (2008)	<i>“Frías”</i> Razonamiento verbal Solución de problemas Planificación Secuenciación Control de la atención Control inhibitorio Uso de retroalimentación Flexibilidad cognitiva	<i>“Cálidas”</i> Emociones Creencias Regulación de la conducta social Toma de decisiones
Fuster (2008)	Atención (alerta, flexibilidad cognitiva, atención espacial, atención sostenida, control de interferencia) Memoria de trabajo Planificación Integración temporal Toma de decisiones Monitoreo Control inhibitorio	

Ningún área prefrontal puede ser adscrita a un sólo componente ejecutivo. Sin embargo, hay áreas que contribuyen más que otras a ciertos componentes de las FE (Fuster, 2008). A continuación se describen los componentes de las FE que se analizarán en el presente estudio.

Atención

El control de la atención se refiere a la capacidad para concentrar voluntariamente los recursos neuronales y cognitivos en el procesamiento de estímulos relevantes, excluyendo el resto de estímulos del entorno; y se asocia con zonas dorsolaterales y mediales de la CPF (Fuster, 2008; Portellano, 2005). Algunos procesos involucrados en el control de la atención son alerta, atención sostenida, atención espacial, flexibilidad cognitiva y control de interferencia tanto interna como externa (Fuster, 2008).

Posner y Petersen propusieron en 1990 una teoría sobre el sistema de atención basada en tres redes de procesos de atención separadas que trabajan en conjunto (Petersen y Posner, 2012). La primera es la red de alerta que se encarga de los estados de conciencia, de la vigilancia y del mantenimiento de alerta; esta red depende del sistema reticular activador ascendente (SRAA) y de las zonas fronto-parietales derechas. La siguiente es la red de orientación que da prioridad a una entrada sensorial para seleccionar una modalidad o ubicación específica. Esto permite la preparación de una respuesta más veloz dirigida hacia un objetivo. Esta red de orientación depende de la corteza parietal y de regiones frontales. La tercera red es la ejecutiva que participa en la atención focalizada y la detección del objetivo para orquestar acciones voluntarias sobre el mismo; depende de la CCA y la CFM.

De acuerdo con Fuster (2008), el control de la atención es el proceso cognitivo más afectado en pacientes con lesiones frontales, lo que se refleja en síntomas como distracción, dificultad para inhibir la interferencia, e incapacidad para mantener la concentración sobre un curso de acción o pensamiento.

Memoria de trabajo

La memoria es un proceso cognitivo que se clasifica en múltiples sistemas de memoria, cada uno involucra regiones y conexiones cerebrales específicas. Por ejemplo, la codificación y probablemente el almacenamiento de los recuerdos se asocia con los lóbulos temporales, en especial con el hipocampo (Fuster, 2008; Portellano, 2005). A pesar de que los lóbulos frontales no son relevantes para el almacenamiento del material mnemónico, se ha planteado (Fuster, 2008; Portellano, 2005) que la CPF juega un papel importante en la memoria de trabajo y en las

redes de la memoria ejecutiva, éstas últimas necesarias para la memoria prospectiva y la creación de planes de acción.

La memoria de trabajo es un sistema de memoria a corto plazo de capacidad limitada; su función es retener y almacenar temporalmente información para apoyar procesos del pensamiento humano por medio de una interfase entre la percepción, la memoria a largo plazo y la ejecución futura de una acción que depende de esa información (Baddeley, 2003; Fuster, 2008). La memoria de trabajo está sujeta a un sistema de control de la atención limitado, por lo que es susceptible a la distracción y a la interferencia (Baddeley, 2003).

Elliot (2003) propuso un modelo de la memoria de trabajo jerárquico con la contribución de la corteza prefrontal en dos niveles: la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) que controla la recuperación de representaciones de la memoria en la corteza posterior para su mantenimiento en línea, y la CPFDL que controla el monitoreo y la manipulación de las representaciones de la memoria mantenidas en línea por la CPFVL. La memoria de trabajo se ve afectada cuando ocurren lesiones en la CPF lateral (Fuster, 2008).

Planificación

La esencia de la planificación es el logro de una meta específica a través de una serie de pasos intermedios, los cuales no llevan necesariamente de forma directa a la meta (Baker et al., 1996). La ejecución exitosa de un plan consiste en plantearse un objetivo, crear un esquema conceptual previo de la secuencia de acciones que se van a realizar, preparar cada uno de los pasos para ejecutarlo y anticipar la representación de sus consecuencias (Baker et al., 1996; Fuster, 2008; Portellano, 2005). La planificación también es conocida como memoria prospectiva, porque los pasos que se realizarán se mantienen en una memoria proyectada hacia el futuro (Fuster, 2008).

La planificación es dependiente del control de la atención y de la memoria de trabajo, por lo tanto, también está sujeta a la interferencia interna o externa; especialmente puede verse afectada por la interferencia interna de planes de acción en competencia, como acciones rutinarias o automáticas (Fuster, 2008). Miller y Cohen (2001) observaron un incremento en la activación de la CPFDL durante procesos de control cognitivo ante situaciones nuevas. Por lo contrario, mientras más se practica una tarea, la necesidad de control cognitivo disminuye, así como la activación de la CPFDL. Los pacientes con lesiones prefrontales no tienen dificultad para ejecutar rutinas viejas y bien ensayadas (Fuster, 2008; Kolb y Whishaw, 2008).

Las personas con lesiones en regiones laterales de la CPF tienen dificultad para formular y llevar a cabo planes, cometen más errores, y requieren más tiempo para realizar tareas nuevas y demandantes. Sin embargo, la memoria prospectiva también se puede ver afectada por deficiencias en la atención y en la memoria de trabajo, y por apatía, falta de interés o iniciativa (Fuster, 2008).

Monitoreo

El monitoreo es una función ejecutiva que sirve para valorar los efectos de nuestras acciones sobre el ambiente (auto-evaluación). Se refiere a la capacidad de controlar la propia ejecución para cerciorarse que la meta y las expectativas se hayan alcanzado apropiadamente; además, detecta errores y corrige acciones subsecuentes, por lo que está íntimamente ligado con la red de atención, la retroalimentación y el control inhibitorio (Fuster, 2008).

A partir de estudios de neuroimagen (Gehring y Knight, 2000; Swick y Turken, 2002) se ha observado que la CCA, en interacción con la CPF lateral, se activan durante situaciones en las que se requiere el monitoreo de la conducta, la detección de errores y la búsqueda de sistemas compensatorios.

Control inhibitorio

El control inhibitorio implica la habilidad para suprimir deliberadamente impulsos o respuestas dominantes y automáticas que no son apropiadas para el momento (Miyake et al., 2000). Este control tiene dos funciones principales, por un lado, impedir que información no pertinente interfiera en la memoria de trabajo durante la ejecución de una tarea, y por otro, suprimir información previamente pertinente (inhibición reactiva), pero que en la actualidad ya no lo es (Miyake et al., 2000). Se vincula estrechamente con dos componentes complementarios del control de la atención, uno incluyente para prestar atención a la información relevante, y otro excluyente para suprimir o filtrar la interferencia (Fuster, 2008).

El control inhibitorio parece depender de la integridad funcional de la COF (Cummings y Miller, 2007; Fuster, 2008) y de la CCA (Fuster, 2008), lo cual se apoya en evidencia a partir de tareas *Go/No-Go*, Test de Palabras y Colores de Stroop (Cummings y Miller, 2007; Fuster, 2008). También es posible que el sistema frontal inhibitorio suprima la interferencia de recuerdos

emocionales provenientes de estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo (Fuster, 2008).

Flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva se define como la habilidad para adaptar respuestas, operaciones y estados mentales ante nuevas contingencias o estímulos a través de la generación de nuevos patrones de conducta y estrategias alternativas, mientras se inhiben las respuestas inadecuadas (Miyake et al., 2000; Portellano, 2005). Esta función implica flexibilidad para resolver problemas, adaptación del foco de atención, análisis de las consecuencias de la conducta y aprendizaje a partir de los errores (Miyake et al., 2000; Portellano, 2005).

Eslinger y Grattan (1993) distinguieron dos formas de flexibilidad cognitiva: la espontánea y la reactiva. La flexibilidad espontánea consiste en la producción de ideas y respuestas divergentes y creativas ante una situación determinada; se evalúa comúnmente por medio de las tareas de Fluidez Verbal Semántica y Fonológica. La flexibilidad reactiva consiste en la capacidad de modificar esquemas de comportamiento en función de las exigencias del contexto; se evalúa por medio del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST por sus siglas en inglés) y del *Trail Making Test* (TMT). Para realizar cambios en el comportamiento es necesario superar la interferencia y evitar el efecto de facilitación (priming) por una operación realizada previamente (Miyake et al., 2000).

Un fenómeno clínico asociado a la afectación de la flexibilidad cognitiva son los errores perseverativos o inhabilidad para detener una acción, es decir, repetir la misma respuesta una y otra vez cuando ya no es apropiada (Cummings y Miller, 2007; Stuss, 2011).

3.2.1. Modelos teóricos

Así como existen múltiples definiciones para las FE, también se han propuesto diversos modelos que explican su funcionamiento en relación con otras funciones mentales y con los circuitos funcionales del resto del cerebro. A continuación se presentan los modelos que han tenido gran impacto en la investigación de las FE y en el desarrollo de pruebas neuropsicológicas que las evalúan.

1. *Teoría de los sistemas funcionales complejos de Luria*

Luria (Chan et al., 2008; Luria, 1980) formuló una teoría sobre la organización funcional de los sistemas cerebrales implicados en la regulación de la actividad psíquica compleja humana. Dentro de este contexto se distinguen tres unidades funcionales básicas que interactúan y colaboran entre sí.

El primer sistema funcional regula y mantiene la activación cortical, el tono, la vigilia, los niveles de la conciencia, el proceso de atención y los estados mentales. Este sistema depende del tronco encefálico, en especial el SRAA, y del diencefalo.

El segundo sistema funcional recibe, codifica, analiza, integra y almacena la información que viene del medio interno y externo. Las regiones posteriores del cerebro, es decir, los lóbulos temporales, parietales y occipitales intervienen en este sistema.

El tercer sistema funcional posibilita la programación, regulación, ejecución y verificación de la conducta, y se ubica en los lóbulos frontales del cerebro. Este sistema crea metas, intenciones y planes de conducta, por lo que representa el canal de salida de la información.

2. *Modelo de la memoria de trabajo*

Alan David Baddeley y Graham Hitch propusieron un modelo de la memoria de trabajo en 1974 que incluye a tres componentes para explicar el funcionamiento de este tipo de memoria: el sistema ejecutivo central, bucle fonológico y agenda visoespacial (citado por Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes y Pelegrín-Valero, 2002). En una propuesta posterior, Baddeley (2000) incorpora un nuevo componente: el almacén episódico (Figura 4).

El sistema ejecutivo central actúa como un mecanismo de control activo sobre los otros dos componentes o almacenes secundarios; se encarga de asignar selectivamente a dichos componentes los recursos de atención, coordinar procesos cognitivos y procesar la información (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

El bucle fonológico se encarga de retener en la memoria de trabajo la información fonológica del lenguaje. Las representaciones de material verbal se mantienen activas gracias a la existencia de un sistema de control articulatorio, el cual ejerce el proceso de repetición articulatoria (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

La agenda visoespacial retiene los componentes visuales y espaciales. Se emplea para construir y manipular imágenes visuales, así como para representar mapas mentales. El último y más reciente componente es el almacén episódico, el cual integra la información procedente de los subsistemas fonológico y visoespacial en representaciones episódicas unitarias con secuenciación temporal que son vinculadas a la memoria a largo plazo (Baddeley, 2000).

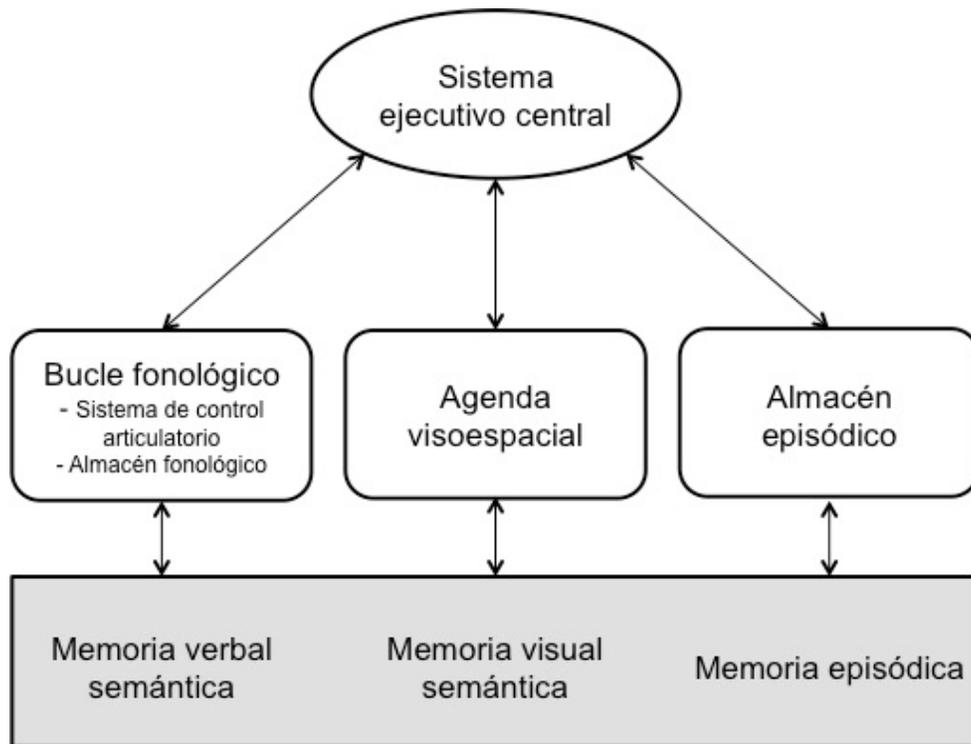


FIGURA 4. Modelo de memoria de trabajo de Baddeley (2000, pág. 421).

3. *Modelo del sistema de atención supervisor (SAS)*

Donald Norman y Tim Shallice (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárroz et al., 2012) propusieron en 1986 un modelo teórico del sistema de atención vinculado a la acción (Figura 5), en el que se piensa que el comportamiento humano se regula por esquemas mentales que interpretan los estímulos y las acciones. El modelo distingue entre conductas automáticas y controladas que requieren diferentes procesos de atención; las conductas controladas requieren de la planificación, regulación y verificación de las acciones, así como de la toma de decisiones cuando no hay una solución conocida. El modelo se compone de varios elementos que se describen a continuación:

El primer elemento es un conjunto de unidades cognitivas con funciones propias de los sistemas sensoriales, su ubicación anatómica se encuentra en la corteza posterior (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárrroz et al., 2012).

Un segundo elemento consiste en esquemas mentales que son una serie de pensamientos y secuencias de acción automáticas producto del aprendizaje y la práctica. El funcionamiento de los esquemas mentales es controlado por dos mecanismos, el dirimidor de conflictos y el sistema de atención supervisor (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárrroz et al., 2012).

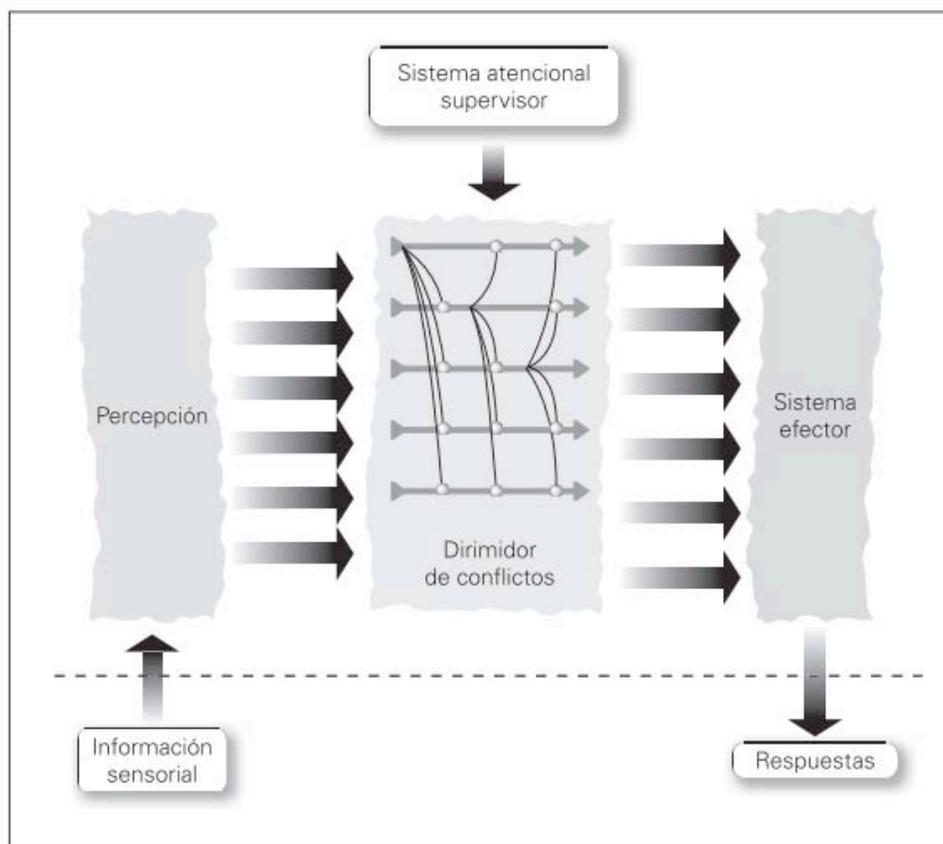


FIGURA 5. Modelo de sistema de atención supervisor (SAS) de Norman y Shallice (1986), imagen tomada de Tirapu-Ustárrroz et al. (2002, pág. 677).

El dirimidor de conflictos (contention scheduling) regula las conductas aprendidas a través de activar el esquema de conducta adecuado en función de las circunstancias; por lo tanto, evalúa las distintas acciones y ajusta el comportamiento rutinario priorizando el orden de las conductas a realizar. A través de la inhibición, el dirimidor de conflictos previene que se realicen simultáneamente múltiples acciones (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárrroz et al., 2012).

Por otro lado, el sistema de atención supervisor (SAS) controla y modula el dirimidor de conflictos cuando la selección rutinaria de operaciones no resulta apropiada (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárroz et al., 2012). El SAS se activa ante situaciones novedosas que no se pueden solucionar con esquemas previamente aprendidos o cuando se debe inhibir una respuesta habitual. Este sistema funciona mediante la selección de la atención, planificación, toma de decisiones y formación de nuevas estrategias; también cuenta con un mecanismo de retroalimentación encargado de monitorear o compensar errores. Por lo tanto, es un sistema voluntario que permite crear, evaluar, modificar e implementar nuevos esquemas mentales (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárroz et al., 2012).

Según Shallice (Tirapu-Ustárroz et al., 2002), los procesos del SAS pueden verse afectados cuando ocurre una lesión en la CPF. En la práctica clínica, la disfunción de este sistema se observa en las conductas características del síndrome disejecutivo.

4. *Modelo jerárquico*

El modelo jerárquico de Donald Stuss y Frank Benson, propuesto en 1986 (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárroz et al., 2002), se basa en tres sistemas organizados de manera jerárquica que interactúan conjuntamente para controlar las acciones y monitorear la atención. La CPF, a través de las FE, realiza un control supramodal sobre las funciones mentales básicas que dependen de estructuras basales o retrorrolándicas.

En el nivel más alto del modelo (Figura 6) se encuentra la autoconciencia o autoanálisis que se encarga de analizar las experiencias subjetivas actuales en relación con las previas; este nivel controla la actividad mental y utiliza el conocimiento adquirido para guiar la toma de decisiones y resolver nuevos problemas (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárroz et al., 2002).

En el segundo nivel se encuentran las funciones del control ejecutivo o cognitivo que actúan sobre el resto de las funciones mentales. Las funciones del control ejecutivo son anticipación, selección de objetivos, formulación, planificación de posibles soluciones e iniciación de la respuesta. Aunque estas funciones también se encuentran distribuidas de manera jerárquica, mantienen una relación interactiva. Esto se debe a las conexiones recíprocas entre las áreas de asociación multimodal retrorrolándicas, el sistema límbico, las zonas basales y el cerebro anterior (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustárroz et al., 2002).

El tercer nivel corresponde a dos funciones. La primera incluye el impulso que consiste en la capacidad de iniciar y mantener una actividad mental y una conducta motora, la cual corresponde a la motivación (energía necesaria para lograr algo deseable o evitar algo indeseable), por lo que se relaciona con el estado de ánimo de la persona. La segunda función es la organización temporal que consiste en la capacidad de mantener secuencias de información y percibir el orden temporal de los sucesos (Chan et al., 2008; Tirapu-Ustároz et al., 2002).

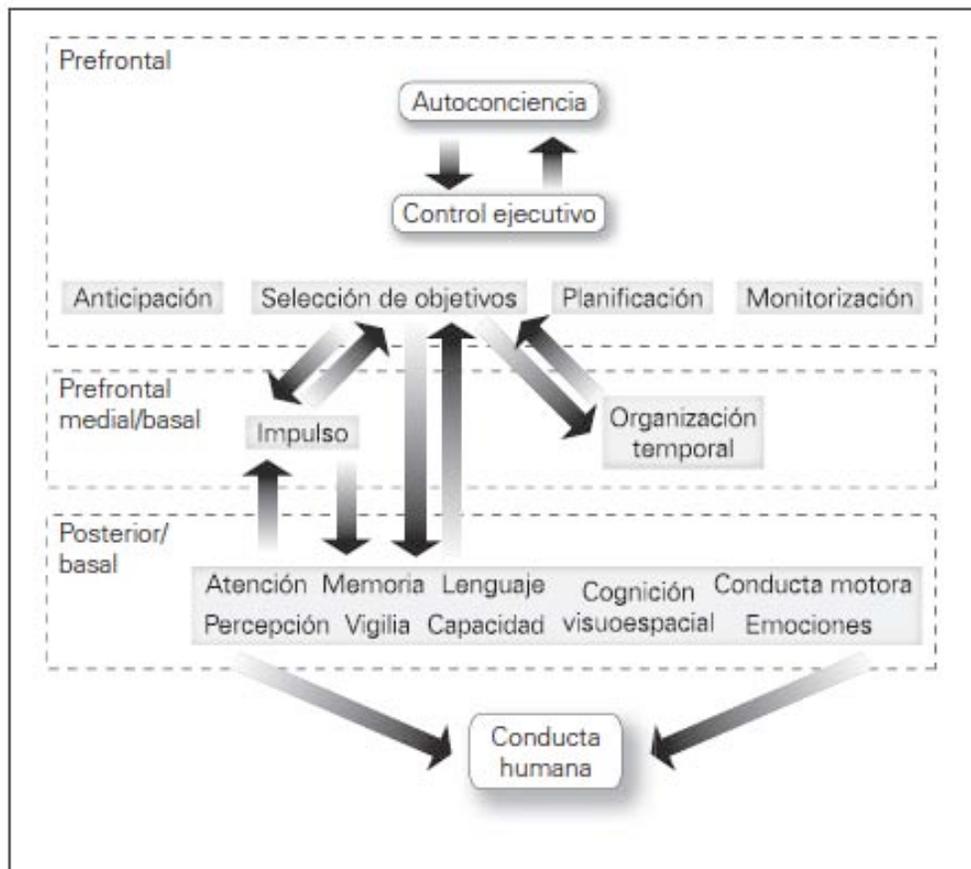


FIGURA 6. Modelo jerárquico de Stuss y Benson (1986), imagen tomada de Tirapu-Ustároz et al. (2002, pág. 676).

A partir de esta revisión de los diferentes enfoques teóricos se puede apreciar la heterogeneidad en las definiciones y los modelos que se han planteado para explicar las FE. Para el presente estudio se retoma el modelo jerárquico de Stuss y Benson, así como la concepción de que las FE son relativamente modulares, jerarquizadas y especializadas. Asimismo, se asume que las FE están conformadas por diferentes procesos independientes, aunque interrelacionados, que

dependen de regiones cerebrales específicas que forman parte de redes neuronales complejas y ampliamente distribuidas.

3.2.2. Evaluación neuropsicológica

La neuropsicología es una disciplina clínica que estudia la relación entre el sistema nervioso y los procesos psicológicos. Comparte sus técnicas de diagnóstico y rehabilitación con otras áreas como la neurología y la psiquiatría (Kolb y Whishaw, 2008). La neuropsicología se enfoca en la descripción de las consecuencias cognitivas, conductuales o emocionales de una lesión o disfunción del SNC (Tirapu-Ustárrroz, 2007). Su principal herramienta es un amplio repertorio de pruebas neuropsicológicas, en su mayoría de “lápiz y papel”, estandarizadas que se han utilizado en numerosas investigaciones (Kolb y Whishaw, 2008; Portellano, 2005). La evaluación neuropsicológica permite conocer el estado del funcionamiento cognitivo de pacientes con lesiones cerebrales, ya que las actividades diarias no necesariamente reflejan el estado cognitivo del paciente (Taphoorn y Klein, 2004). Asimismo, esta disciplina proporciona información sobre el progreso del cuadro patológico que puede ser útil para elegir un tratamiento (Taphoorn y Klein, 2004). La neuropsicología se orienta cada vez más por establecer métodos de rehabilitación para las personas con alteraciones de las funciones cerebrales superiores (Tirapu-Ustárrroz, 2007).

La evaluación de las consecuencias de una lesión cerebral requiere de la observación, la entrevista y pruebas neuropsicológicas (Tirapu-Ustárrroz, 2007). La evaluación de las FE es compleja debido a que no son un constructo unitario sino que incluyen múltiples procesos. En consecuencia, es recomendable recolectar y sintetizar información de diferentes pruebas neuropsicológicas para examinar cada uno de los componentes ejecutivos (Climent-Martínez et al., 2014). Existe un amplio catálogo de pruebas para evaluar las funciones ejecutivas que consisten en tareas inusuales y desconocidas para las personas evaluadas, y que son emocionalmente neutras. La mayoría de estas pruebas valoran más de un solo proceso ejecutivo, por lo que la ejecución deficiente en una tarea no se traduce directamente en una deficiencia ejecutiva (Cummings y Miller, 2007).

A continuación se presentan las pruebas neuropsicológicas más utilizadas para evaluar las FE (Tabla 5). Estas pruebas han demostrado su utilidad y sensibilidad para valorar el funcionamiento de los lóbulos frontales a partir de numerosas investigaciones (Chan et al., 2008;

Climent-Martínez et al., 2014; Cummings y Miller, 2007; Kolb y Whishaw, 2008; Tirapu-Ustárrroz, 2007).

TABLA 5. Pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones ejecutivas o de los lóbulos frontales.

Pruebas neuropsicológicas	Funciones que se evalúan
Tarea de letras y números	Memoria de trabajo
Tarea de los Cubos de Corsi	Memoria de trabajo Localización visoespacial
Paradigma <i>N-back</i>	Memoria de trabajo Monitoreo
Test Palabras y Colores de Stroop	Control inhibitorio Velocidad de procesamiento Atención selectiva
Tarea <i>Go/No-Go</i> <i>Stop Signal Task</i> (SST)	Control inhibitorio
Torre de Londres Torre de Hanoi Laberintos de Porteus	Planificación
Fluidez verbal	Flexibilidad cognitiva espontánea Monitoreo
Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)	Flexibilidad cognitiva reactiva Control inhibitorio Conductas perseverativas
<i>Trail Making Test</i> A y B (TMT-A y B)	Flexibilidad cognitiva Planificación Velocidad de procesamiento Atención alternante
<i>Iowa Gambling Task</i> <i>Cambridge Gambling Test</i>	Toma de decisiones

3.2.3. Síndromes prefrontales

Los lóbulos frontales intervienen en múltiples funciones, por lo que personas con lesiones en esta zona cerebral pueden presentar diversos trastornos, como alteraciones en el razonamiento, solución de problemas, lenguaje, control motor, motivación, afectividad, personalidad, atención, memoria o percepción (Jódar-Vicente, 2004). En particular, las FE frontales son altamente vulnerables en las enfermedades neurológicas, como neoplasias, eventos vasculares cerebrales (EVC), enfermedades neurodegenerativas, traumatismos craneoencefálicos (TCE) y enfermedades desmielinizantes (Cummings y Miller, 2007).

Hay cierto grupo de síntomas que tienden a ocurrir después de una lesión prefrontal y se agrupan en tres diferentes síndromes de acuerdo a su ubicación en las tres regiones neuroanatómicas de la CPF. Las manifestaciones clínicas pueden afectar la esfera cognitiva, conductual, y/o afectiva. Sin embargo, cualquier síndrome prefrontal generalmente se presenta como una combinación de síntomas de las tres esferas (Fuster, 2008).

Síndrome lateral

Las lesiones que comprometen la CPFDL o las áreas 8, 9, 10 y 46 de Brodmann se asocian con el síndrome lateral o síndrome disejecutivo. De acuerdo con Zillmer et al. (2008), en las FE están implicados procesos emocionales, sociales y de la motivación que dependen de las tres regiones o circuitos de la CPF, por lo que los tres síndromes prefrontales tienen una naturaleza ejecutiva, aunque este síndrome en particular se conoce como disejecutivo.

El síndrome lateral se caracteriza por dificultades en la atención, la memoria de trabajo, la planificación y la flexibilidad cognitiva (Zillmer et al., 2008). Los pacientes con este síndrome tienen dificultades para tomar decisiones, iniciar la conducta y organizarla; asimismo, tienen trastornos en la atención selectiva y sostenida (Fuster, 2008), por lo que les resulta difícil concentrarse en una sola tarea y finalizarla sin la ayuda de un control ambiental externo (Tirapu-Ustárriz et al., 2002).

Otra característica de este síndrome es la dificultad para organizar secuencias conductuales nuevas e integrar estrategias operativas para solucionar problemas (Fuster, 2008; Tirapu-Ustárriz et al., 2002). Los pacientes no solo son incapaces de iniciar una acción espontánea y deliberada, sino también tienen problemas para realizar secuencias lógicas o perseveran en la

primera estrategia utilizada para solucionar un problema, en consecuencia, son incapaces de llevar a su fin las acciones para alcanzar una meta (Cummings y Miller, 2007; Zillmer et al., 2008). Asimismo, las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo de estos pacientes consisten en una deficiencia para abstraer ideas y anticipar las consecuencias del comportamiento, lo que provoca impulsividad e incapacidad para posponer una respuesta (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). Las dificultades en la planificación, memoria de trabajo y atención sostenida son más comunes en lesiones prefrontales izquierdas que derechas, con la excepción de la memoria de trabajo visual que se ve más afectada cuando ocurren lesiones en el hemisferio derecho (Fuster, 2008). En la esfera afectiva, es común que los pacientes presenten síntomas depresivos, caracterizados por apatía, disminución en la iniciativa, indiferencia, hipomotilidad, y desinterés por sí mismos y por su alrededor (Cummings y Miller, 2007; Zillmer et al., 2008). Sin embargo, en muchos casos estos síntomas son secundarios a los trastornos cognitivos (Fuster, 2008). La apatía se presenta en un mismo grado en todas las condiciones de daño lateral, independientemente del hemisferio derecho e izquierdo, y es más intensa cuando se trata de lesiones bilaterales extensas en la convexidad frontal. La pérdida de interés genera que los pacientes sean más vulnerables a la interferencia, y esto lleva a conductas perseverativas, un síntoma lateral frecuente (Fuster, 2008). También es posible que se presenten en este síndrome trastornos del lenguaje expresivo, en particular, disminución de la fluidez verbal, secundaria al déficit de iniciativa y de atención; principalmente cuando las lesiones prefrontales son izquierdas (Fuster, 2008).

Síndrome orbital

Cuando ocurre un daño en las áreas 11, 12, 13 y 47 de Brodmann surge el síndrome orbital el cual se caracteriza por un déficit de la atención y del control inhibitorio, por lo que los pacientes se tornan inatentos, desinhibidos, impulsivos e incapaces de suprimir la interferencia de estímulos externos o internos. Es común que los pacientes presenten conductas inapropiadas y a veces perseverancia (Cummings y Miller, 2007; Fuster, 2008; Zillmer et al., 2008).

De acuerdo con Zillmer et al. (2008), las lesiones extensas bilaterales en la región orbitofrontal generan conductas de imitación y utilización (*stimulus-bound behaviors*), así como el síndrome de dependencia ambiental. Esta condición se caracteriza por la tendencia a imitar al examinador, y la conducta de tocar, tomar y utilizar los objetos que se tienen al alcance sin una intención voluntaria o importancia para la situación debido a la pérdida del control inhibitorio. La

desinhibición puede provocar además, que los estímulos externos desencadenen pensamientos y acciones sin un objetivo claro.

No obstante, el síndrome orbitofrontal se caracteriza principalmente por alteraciones afectivas. Los pacientes pueden tener un desempeño normal en pruebas neuropsicológicas que exploran funciones como percepción, memoria y lenguaje, mientras que resaltan los problemas en la vida cotidiana con alteraciones emocionales y sociales (Stuss, 2011; Zillmer et al., 2008).

Una cantidad sustancial de pacientes muestra frecuentemente labilidad emocional, euforia, irritabilidad y baja tolerancia a la frustración. Algunos pacientes paradójicamente exhiben desinterés, disminución en la respuesta afectiva y falta de motivación. Los cambios emocionales de estos pacientes se acompañan de cambios drásticos en la conducta social, toma de decisiones arriesgadas, conductas que no concuerdan con el juicio moral, insensibilidad para intuir consecuencias futuras de su conducta, positivas o negativas, y disminución o pérdida de la capacidad para sentir empatía hacia los demás (Cummings y Miller, 2007; Fuster, 2008; Zillmer et al., 2008).

Este síndrome también es conocido como “síndrome pseudopsicopático” o “sociopatía adquirida” por su semejanza con el trastorno de psicopatía o sociopatía. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, los pacientes con lesión en la COF sí experimentan arrepentimiento de sus acciones inapropiadas y no demuestran agresividad intencional, ni planificación detallada de actos antisociales (Cummings y Miller, 2007; Zillmer et al., 2008).

Síndrome medial

Las lesiones en la región cingulada anterior producen generalmente apatía, mutismo acinético, abulia y anosognosia (Cummings y Miller, 2007; Fuster, 2008; Zillmer et al., 2008). Cummings y Miller (2007) distinguieron en el síndrome medial cinco dimensiones de apatía, la más característica es la apatía motriz que se manifiesta por hipomotilidad, hipotonía muscular general y disminución en la comunicación verbal. La apatía cognitiva se refiere a la falta de curiosidad e interés por el aprendizaje. La apatía afectiva se nota en la reducción de expresiones faciales, aletargamiento y aplanamiento emocional. La apatía emocional se evidencia por la falta de interés social y entusiasmo. En relación a la motivación, la apatía incluye aminoración de la iniciativa y pobre mantenimiento de actividades puestas en marcha. La apatía en general

frecuentemente se acompaña por defectos en el monitoreo de la conducta y la corrección de errores.

El mutismo acinético se refiere al síndrome que incluye apatía profunda, reducción de la expresión verbal y de la conducta motriz, sensación de “vacío” psíquico, reducción de respuesta a la novedad e indiferencia ante dolor, hambre y sed (Zillmer et al., 2008). Por otro lado, la abulia hace referencia a un síndrome menos severo de apatía caracterizado por indiferencia y mínima actividad verbal y motriz espontánea (Zillmer et al., 2008).

4. COMPARACIÓN HEMISFÉRICA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Los lóbulos frontales son cruciales para las FE, hecho que ha sido confirmado por múltiples estudios (Demakis, 2004; Roca et al., 2010; Stuss et al., 2002) de neuroimagen funcional con participantes sanos o con lesiones cerebrales. Algunos estudios (Aron, Robbins y Poldrack, 2004; Braver, Barch, Gray, Molfese y Snyder, 2001; Davidson et al., 2008; Derrfuss, Brass, Neumann y Von Cramon, 2005) han explorado si ciertas regiones de los lóbulos frontales tienen un aporte específico en alguno de los procesos del funcionamiento ejecutivo. Dentro de este contexto se ha investigado en pacientes que presentan lesiones cerebrales lateralizadas si los diferentes procesos ejecutivos dependen de algún hemisferio en particular.

La lateralización del cerebro y de la conducta es un tema que ha interesado a los neurocientíficos desde sus descubrimientos iniciales a mediados del siglo XIX. Este término hace referencia a que ciertos procesos cognitivos y conductuales tienden a ser más dominados por uno de los hemisferios cerebrales que el otro (Kolb y Whishaw, 2008). Las asimetrías hemisféricas abundan en la anatomía, neuroquímica y citoarquitectura. La investigación sobre la especialización hemisférica, históricamente se ha enfocado en la corteza posterior, mientras que se asumía que las diferencias hemisféricas eran menos pronunciadas en los lóbulos frontales (Podell, Lovell y Goldberg, 2001). Además, existe evidencia de que numerosas habilidades cognitivas dependen fuertemente de un procesamiento lateralizado en el cerebro, entre ellas, el lenguaje, una de las habilidades más estudiadas (Estévez-González, 1992; Ocklenburg, Hirnstein, Beste y Güntürkün, 2014). Este principio se ha examinado para las FE, sin embargo, los modelos de lateralización frontal se han concebido en términos categóricos o dicotómicos. El supuesto tradicional sostiene que la corteza frontal del hemisferio izquierdo (HI) controla el procesamiento de la información verbal, mientras que la del hemisferio derecho (HD) controla el procesamiento de la información no-verbal o visoespacial (Fuster, 2008; Ocklenburg, Güntürkün y Beste, 2012).

A pesar de que esta premisa ha sido extremadamente influyente, se han realizado desarrollos significativos que desafían la dicotomía clásica. Geschwind y Iacoboni (2007), así como Podell et al. (2001), afirmaron que la distribución de las responsabilidades hemisféricas no es tajante y que la especialización de un hemisferio para una función no implica necesariamente que el hemisferio contralateral no se involucre en la función o que tenga la función opuesta. No obstante, sí se han reportado (Aron, Robbins et al., 2004; Lie, Specht, Marshall y Fink, 2006;

Morris et al., 1997; Newman, Greco y Lee, 2009; Stuss et al., 2002) patrones asimétricos en el funcionamiento ejecutivo dentro de los lóbulos frontales. La única asimetría funcional para la cual se ha confirmado una lateralización estructural es la expresión del lenguaje, a cargo del área de Broca en el HI.

A continuación se presenta una revisión de las investigaciones que se han realizado en torno a las diferencias hemisféricas en los procesos ejecutivos relevantes para el presente estudio, por un lado con participantes sanos y por otro, con pacientes con lesiones cerebrales frontales de diversa etiología.

4.1. Diferencias hemisféricas en personas sanas

A partir de estudios con personas sanas que utilizan métodos como la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) (Hampshire, Chamberlain, Monti, Duncan y Owen, 2010; Konishi et al., 2002; Newman et al., 2009; Roelofs, van Turenout y Coles, 2006; Zakzanis, Mraz y Graham, 2005), la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) (Pardo, Pardo, Janer y Raichle, 1990), o la electrofisiología (Ocklenburg et al., 2012), diferentes investigadores han estudiado el correlato neuroanatómico de las FE y las diferencias hemisféricas en el procesamiento ejecutivo.

Planificación

La prueba más utilizada para analizar la planificación es la Torre de Londres (ToL), y desde los inicios de su aplicación se propuso que su resolución dependía de la región frontal anterior izquierda (Shallice, 1982). Debido a su compleja aplicación se han desarrollado versiones computarizadas para su uso en estudios de neuroimagen.

Uno de los primeros estudios de este tipo fue realizado por Morris, Ahmed, Syed y Toone (1993) con la técnica de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT por sus siglas en inglés). Registraron a seis participantes sanos diestros y sus resultados coincidieron con los reportados por Shallice (1982). En particular, los autores encontraron que el promedio del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) fue significativamente mayor en la CPF izquierda y en la región frontal superior izquierda en tareas que requerían mayor planificación. Asimismo, encontraron una correlación negativa significativa entre la actividad prefrontal izquierda y el

número de movimientos en la ToL y una correlación positiva significativa entre el tiempo de planificación y la actividad de la CPF izquierda.

Sin embargo, estudios más recientes con IRMf (Newman et al., 2009; Van Den Heuvel et al., 2003) se contraponen con lo anteriormente expuesto, ya que los resultados demostraron un aumento en la actividad de la CPF derecha durante esta misma tarea.

Por un lado, Van Den Heuvel et al. (2003) registraron actividad en la CPFDL lateralizada hacia la derecha, la corteza premotora bilateral, el AMS izquierda, el precuneus y la corteza parietal inferior (CPI) bilateral (sistema visoespacial), el núcleo caudado izquierdo, el globo pálido derecho y la corteza insular derecha cuando los participantes contaron los movimientos necesarios mínimos para resolver la tarea de ToL ($n = 22$). Asimismo, los autores observaron que al aumentar el grado de complejidad de la tarea, la actividad de la CPFDL se torna bilateral, por lo que sugirieron que ocurre un aumento en la actividad de la CPFDL izquierda y una mayor interacción interhemisférica. Además de las regiones mencionadas, se registró un incremento en la señal BOLD⁹ en la corteza insular izquierda, el núcleo caudado derecho y la CPF rostral izquierda.

Por otro lado, Newman et al. (2009) propusieron que la red neuronal implicada en la tarea de ToL está compuesta por la corteza parietal bilateral que interviene en el procesamiento visoespacial; la corteza precentral bilateral, la CPF y los ganglios basales que llevan a cabo procesos de planificación; y la CCA encargada de la detección de errores. Los autores de este estudio de IRMf ($n = 16$) observaron que la CPF derecha mostró mayor activación durante la fase de ejecución, mientras que la CPF izquierda durante la fase de planificación. Por lo tanto, de acuerdo con los autores, la CPF derecha parece estar implicada en el proceso de recuperación de información de la memoria durante el plan de ejecución o indica que en la ejecución se requiere de una planificación “en línea”.

Control inhibitorio

El control inhibitorio se ha estudiado por medio de tareas tipo Stroop (Pardo et al., 1990; Roelofs et al., 2006) y de paradigmas de *Go/No-Go* (Ocklenburg, Güntürkün y Beste, 2011) y de *Stop Signal Task* (SST) (Braver et al., 2001; Hampshire et al., 2010), entre otros.

⁹ *Blood oxygen level dependent (BOLD)*: Señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre utilizada para el análisis de los estudios con IRMf.

En 1999, Garavan, Ross y Stein identificaron una marcada asimetría hemisférica del control inhibitorio hacia el HD por medio de un estudio de IRMf ($n = 14$), la activación se observó en la corteza frontal inferior (CFI), CFM, el área límbica frontal, la ínsula anterior y la CPI.

Relacionado con lo anterior, en un artículo de revisión (Aron, Robbins et al., 2004) se resaltó el papel crucial de la CFI derecha en los mecanismos inhibitorios a partir de estudios de neuroimagen y neuropsicológicos. Los autores sugirieron que la CPF lateral izquierda mantiene las metas, la CCA monitorea la conducta y detecta conflictos cuando el estímulo no concuerda con la meta, y la CFI derecha suprime respuestas irrelevantes por medio de los ganglios basales, las regiones motoras primarias y el lóbulo temporal medial. A pesar de que las lesiones en CFI derecha afectan significativamente el control inhibitorio, también la CFI izquierda juega un rol en estas funciones, puesto que hay estudios (Hampshire et al., 2010; Laird et al., 2005) en los que se han reportado activaciones bilaterales.

En relación a este tema, Hampshire et al. (2010) buscaron diferenciar si la CFI derecha está involucrada específicamente en el control inhibitorio o si está involucrada en la detección de señales relevantes para detener una acción (cambio en la atención). Por medio de un estudio de IRMf con una tarea tipo SST ($n = 12$) los autores reportaron que la manipulación inhibitoria recluta una red que incluye la CFI bilateral, el área motora pre-suplementaria (pre-AMS) y la CPI bilateral, sin encontrar diferencias hemisféricas. Se concluyó en este estudio que la CFI derecha facilita el cambio en la atención, proceso por el que el foco de atención se traslada voluntariamente hacia los estímulos relevantes, mientras se inhibe la atención previamente dirigida hacia estímulos irrelevantes.

Otra región frontal a la que se le ha prestado mucha atención por su participación en el control inhibitorio es la CCA (Braver et al., 2001; Pardo et al., 1990; Roelofs et al., 2006). A través de una tarea tipo Stroop ($n = 12$), Roelofs et al. (2006) notaron con la técnica de IRMf que la actividad de la CCA refleja un proceso regulatorio, por medio del cual se detecta el conflicto y se selecciona la respuesta relevante, mientras se suprime la irrelevante. En este estudio también se registró activación en el AMS, el giro precentral izquierdo, el giro frontal superior e inferior izquierdo, el giro frontal medial derecho, la CPI bilateral y el tálamo. No se reportaron diferencias hemisféricas, porque no se realizaron los análisis para buscarlas. Braver et al. (2001) estudiaron la respuesta inhibitoria con tres tareas conflictivas (inhibición de la respuesta, detección del *target* y selección de la respuesta) por medio de IRMf ($n = 14$). Se enfocaron en el

análisis de la CCA, la cual mostró una activación consistente, pero no se encontraron diferencias hemisféricas. Por otro lado, se observó que el patrón de activación en el fragmento de la tarea que requiere de procesos de inhibición fue lateralizado hacia el HD en la CPF y la corteza parietal.

En contraste, se han realizado otros estudios (*e.g.*, Pardo et al., 1990) y meta-análisis (*e.g.*, Derrfuss et al., 2005; Laird et al., 2005) que han resaltado la actividad de la CCA y la CFI dentro de una red más amplia involucrada en el control inhibitorio, pero no se han reportado asimetrías funcionales en regiones frontales.

Flexibilidad cognitiva

Los estudios de neuroimagen que se han realizado para investigar la flexibilidad cognitiva han utilizado versiones computarizadas de pruebas neuropsicológicas clásicas como el *Trail Making Test* (TMT) (Müller et al., 2014; Zakzanis et al., 2005) y el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) (Lie et al., 2006; Schuepbach, Hell y Baumgartner, 2005).

Zakzanis et al. (2005) realizaron un estudio de IRMf con 12 participantes diestros sanos en el que concluyeron que la CPFDL izquierda es crítica para la acción rápida y la flexibilidad cognitiva; asimismo, observaron que el TMT es sensible a la actividad de regiones frontales en el HI. En particular, los autores reportaron tres grupos de activaciones: (i) el giro frontal superior, giro frontal medio, giro precentral, giro frontal medial, giro cingulado e ínsula en el HI, (ii) el giro cingulado, ínsula y lóbulo paracentral en el HD, y (iii) el giro temporal medio y superior. Al comparar la parte B con la A del TMT encontraron diferencias significativas en la actividad de la CPFDL izquierda y la CFM.

Los resultados de Zakzanis et al. (2005) en torno a la asimetría hemisférica coinciden con los de Moll, De Oliveira-Souza, Moll, Bramati y Andreiuolo (2002), quienes con el objetivo de minimizar los componentes visoespaciales y visomotores, y aumentar el requerimiento de flexibilidad mental, utilizaron una versión verbal del TMT (TMTv). En la segunda parte de la tarea, TMTv-B, observaron una actividad asimétrica en la CPFDL, el AMS y el cíngulo, principalmente en el HI, y una actividad bilateral en el surco intraparietal. Sin embargo, hay que tener precaución con estos hallazgos, ya que podrían estar ligados a la lateralización de la expresión del lenguaje.

Estudios recientes han empleado una nueva técnica, la espectroscopía por luz cercana al infrarrojo (fNIRS¹⁰ por sus siglas en inglés); Hagen et al. (2014) fueron de los primeros en utilizarla para investigar a 14 sujetos sanos de diferentes grupos de edad (7 menores a 58 años de edad y 7 con 58 años o más). Los resultados revelaron que durante las dos partes del TMT clásico la activación de la CPFDL y del área de Broca fue más pronunciada en el HI.

Müller et al. (2014) también utilizaron la fNIRS con la tarea de TMT ($n = 40$; 20 adultos jóvenes y 20 adultos mayores), pero en contraste con Hagen et al. (2014), ellos encontraron que los jóvenes tenían mayor activación en la CPFDL derecha. El patrón de activación para el TMT-B incluyó regiones prefrontales dorso- y ventrolaterales con mayor significancia en el HD en comparación con las zonas homólogas del HI. En particular, los autores resaltaron la lateralización derecha de la CPFDL media (áreas 9 y 46 de Brodmann) durante el monitoreo de la información en la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva.

En las investigaciones de neuroimagen funcional que han empleado el WCST, se han fraccionado los diferentes componentes cognitivos subyacentes a la tarea debido a su alto grado de complejidad. A partir de estudios (*e.g.*, Aron, Robbins et al., 2004) con el WCST, aprendizaje invertido y cambio de tarea se ha reportado especialmente una activación de la CPFDL y CFI derecha, aunque a veces se ha encontrado co-activación de la corteza frontal izquierda.

En el estudio de IRMf ($n = 12$) realizado por Lie et al. (2006) se utilizaron tres variantes de la tarea WCST, de modo que hubiera un gradiente cognitivo en la complejidad entre las diferentes condiciones. En la condición más sencilla se le informó al participante la dimensión de categorización previo a cada ensayo, la siguiente condición consistió en avisarle al participante sobre la dimensión de categorización únicamente cuando cambiaba y la condición más complicada fue la más similar al WCST original, en la que el participante no recibía información sobre el criterio de categorización. Durante la línea base, los participantes debían emparejar tarjetas idénticas. Al contrastar la condición más compleja con la línea base se notó activación de una red neuronal fronto-parietal y del estriado. Dentro de esta red, se observó que un aumento en

¹⁰ *Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)*: Técnica de neuroimagen que mide de manera no-invasiva cambios en las concentraciones oxi- y desoxigenadas de hemoglobina usando luz cercana al espectro infrarrojo. Supera ciertas limitaciones de la IRMf, como la posición horizontal del cuerpo, el ruido del escáner y los artefactos por movimiento, pero tiene baja resolución espacial y temporal (Correa, 2009).

la complejidad de la tarea se asoció a un aumento en la activación de la CPF derecha y la CCA caudal bilateral, hallazgo que fue interpretado como un aumento del control de la atención ante la mayor demanda de la memoria de trabajo y del control cognitivo. Asimismo, la CPFVL derecha se asoció con procesos sencillos de memoria de trabajo, mientras que la CPFDL derecha con operaciones más complejas y de manipulación de la memoria de trabajo. Asimismo, de acuerdo a los autores, la activación conjunta de la CCA rostral y la conjunción temporo-parietal bilateral parece representar una red de atención involucrada en la detección de errores.

Sin embargo, hay otros estudios que muestran resultados divergentes. Por ejemplo, Schuepbach et al. (2005) midieron la velocidad promedio del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en la arteria cerebral media (ACM) y anterior (ACA) que irrigan los lóbulos frontales y parietales por medio de la ecografía Doppler transcraneal funcional (fTCD¹¹ por sus siglas en inglés). Los participantes ($n = 21$) se registraron durante el mantenimiento y el cambio de categoría en el WCST. A pesar de que los autores observaron actividad en ambos hemisferios, reportaron una dominancia del HI en el FSC de la ACM, la cual irriga la parte lateral del lóbulo frontal y parietal. Además, durante los dos procesos del WCST se encontraron diferencias en la velocidad del FSC de acuerdo al proceso, por lo que los autores sugirieron que el mantenimiento y el cambio de categoría son procesos diferentes, este último más demandante que el mantenimiento. Otra fuente para analizar las asimetrías funcionales cerebrales en la flexibilidad cognitiva ha sido el examen de los efectos de la retroalimentación negativa en la tarea de WCST. El estudio de IRMf ($n = 16$) de Konishi et al. (2002) mostró una mayor activación en las regiones de la CPF derecha cuando los participantes procesaban retroalimentación negativa, mientras que las regiones homólogas de la CPF izquierda se activaron al actualizar o modificar la conducta, por lo que se concluyó que ambos hemisferios contribuyen de diferente manera, pero interactúan para alcanzar un mismo objetivo.

¹¹ *Functional transcranial Doppler sonography* (fTCD): herramienta de neuroimagen que utiliza tecnología de onda pulsada Doppler para registrar la velocidad del flujo sanguíneo de las arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores y se basa en la estrecha relación entre cambios en la perfusión cerebral y activación neuronal. Ofrece una resolución temporal excelente, pero baja resolución espacial; sus medidas son robustas contra artefactos por movimiento y es una técnica no-invasiva de fácil aplicación (Lohmann, Ringelstein y Knecht, 2006).

Otra aproximación sobre las asimetrías cerebrales funcionales en las FE es la del “continuum novedad-rutina” (*novelty-routinization continuum*), propuesta por Podell et al. (2001). En ella se plantea que el HD es crítico para el proceso exploratorio en situaciones cognitivas nuevas, en las cuales no hay códigos o estrategias pre-existentes en el repertorio cognitivo del individuo. Mientras que el HI es crítico para el procesamiento basado en representaciones pre-existentes y en estrategias cognitivas rutinarias. En particular, la CPF es concebida como una región crítica en la selección de rutinas y de representaciones cognitivas apropiadas para realizar una tarea, además, contribuye de manera lateralizada en la ejecución de estos dos sistemas de control cognitivo. Podell et al. (2001) argumentaron que la CPF izquierda es importante para guiar la selección de rutinas de acuerdo a contingencias internas y a representaciones en la memoria de trabajo; mientras que la CPF derecha guía la selección cognitiva a partir de contingencias externas ambientales y a los cambios en el contexto externo.

4.2. Diferencias hemisféricas en pacientes con lesiones frontales

Como se mencionó anteriormente, la lateralización de las lesiones puede afectar de manera diferente a las FE. Los estudios a partir de lesiones cerebrales nos permiten conocer qué alteraciones cognitivas aparecen a partir del daño de ciertas regiones delimitadas.

Mientras que las lesiones en el lóbulo frontal izquierdo se asocian mayormente con dificultades en la producción del lenguaje, en el seguimiento de instrucciones verbales y en tareas de memoria de trabajo verbales (Fuster, 2008; Tucha et al., 2000), los pacientes con lesiones frontales derechas muestran pobre uso y representación de la información visoespacial en tareas que requieren memoria de trabajo, por lo que presentan una pobre fluidez en tareas de diseño (Geschwind y Iacoboni, 2007; Tucha et al., 2000). Sin embargo, el papel de la corteza prefrontal izquierda no se limita únicamente a la esfera del lenguaje, también está involucrada en la programación de estrategias, en el control del funcionamiento ejecutivo y en las respuestas motoras (Milner y Petrides, 1984, citado por Geschwind y Iacoboni, 2007).

Existen pocos estudios (Davidson et al., 2008; Goldstein et al., 2004; Morris et al., 1997; Sanz Cortés et al., 2011; Stuss, Floden, Alexander, Levine y Katz, 2001; Stuss, Bisschop et al., 2001) que hayan analizado las asimetrías cerebrales funcionales que subyacen a las FE en pacientes con lesiones circunscritas a los lóbulos frontales, lo cual puede deberse a la infrecuencia relativa de pacientes con lesiones delimitadas y focalizadas en estas regiones. Hay ciertos autores (Aron,

Monsell et al., 2004) que sugieren que las lesiones en la región frontal derecha causan mayor daño que las lesiones en el hemisferio izquierdo. Sin embargo, existen otros estudios (e.g., Goldstein et al., 2004) que demuestran mayor disfunción ejecutiva por lesiones frontales izquierdas y otros (Sanz Cortés et al., 2011; Verreyt et al., 2011) que no encuentran efectos lateralizados. Asimismo, otros autores (Taphoorn y Klein, 2004) mencionan que los pacientes con un glioma en el hemisferio dominante presentan más déficits cognitivos que aquellos que tienen la lesión en el hemisferio no-dominante.

A partir de varios estudios con pacientes con lesiones frontales focales y de la observación de la relación cerebro-conducta, Stuss et al. (2002) propusieron la relación entre diferentes pruebas neuropsicológicas, los procesos ejecutivos que evalúan y las regiones frontales involucradas (Tabla 6).

Con el objetivo de evaluar el papel del propio tumor en el daño neurocognitivo, Sanz Cortés et al. (2011) evaluaron el rendimiento neuropsicológico previo al tratamiento oncológico en 29 pacientes con gliomas. Las diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función de la anatomía patológica del tumor (grado de la OMS) y del hemisferio afectado se evaluaron mediante pruebas neuropsicológicas que miden atención, memoria, habilidades visoconstructivas, organización visual, lenguaje y FE. Se observó que la anatomía patológica explica las diferencias únicamente en el dominio de las habilidades de planificación y de seguir una estrategia concreta impuesta (FE), habilidades que fueron evaluadas con el Mapa de Zoo. Los autores identificaron que los pacientes con gliomas de bajo grado muestran un mejor rendimiento en estas habilidades que los pacientes con gliomas de alto grado. No se encontraron diferencias en relación al hemisferio, sin embargo, esto podría deberse a la diversa localización de los tumores y a la edad heterogénea de los pacientes (Sanz Cortés et al., 2011).

TABLA 6. Relación de pruebas neuropsicológicas y los procesos ejecutivos que evalúan, y las regiones frontales involucradas, información obtenida de Stuss et al. (2002, pág. 399)¹².

Región frontal	Prueba neuropsicológica	Proceso ejecutivo
CPFDL izquierda	Fluidez verbal fonológica y semántica WCST Stroop Aprendizaje de lista de palabras TMT	Procesamiento verbal Activación Iniciación Flexibilidad cognitiva
CPFDL derecha	WCST TMT Fluidez verbal semántica	Flexibilidad cognitiva Mantenimiento Monitoreo Inhibición
CFM inferior	Aprendizaje de lista de palabras Fluidez verbal semántica	Mantenimiento Inhibición Memoria explícita
CFM superior	Fluidez verbal fonológica y semántica WCST Stroop TMT	Activación Iniciación Flexibilidad cognitiva Mantenimiento

CPFDL = Corteza prefrontal dorsolateral; CFM = Corteza frontomedial; WCST = Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin; TMT = *Trail Making Test*

Planificación

Shallice (1982) evaluó a pacientes con lesiones frontales anteriores izquierdas y derechas, lesiones posteriores izquierdas y derechas con la ToL. Las lesiones anteriores izquierdas se asociaron específicamente con deficiencias en la tarea de planificación, definida como solucionar problemas en menos de un minuto con la menor cantidad de movimientos posibles. Estos resultados han sido controvertidos, ya que otros estudios (Owen, Downes, Sahakian, Polkey y Robbins, 1990; Sanz Cortés et al., 2011) no han encontrado diferencias en tareas de planificación en función de la lateralización de la lesión. Por ejemplo, Owen et al. (1990) reportaron, mediante una versión computarizada de la ToL, que los pacientes con lesión frontal o bifrontal realizaron

¹² Los autores advierten que hay que tener precaución con la terminología de los procesos ejecutivos. Por ejemplo, la inhibición relacionada a la CFM inferior es diferente a la de la CPFDL derecha.

significativamente más movimientos para resolver los problemas en comparación con personas sanas, pero no se encontraron diferencias en el grado del déficit para resolver la tarea entre pacientes con afección derecha e izquierda.

Opuesto a lo anterior, otros investigadores (Morris et al., 1997) reportaron que la CPF derecha está involucrada en la formación de estrategias. En su estudio, se examinaron mediante la Torre de Hanoi a 21 pacientes con lesiones frontales (11 en el HD y 10 en el HI), 38 con lesiones temporales (19 en el HD y 19 en el HI) y 44 participantes control, y se observó que solo los pacientes con lesiones en la CPF derecha tuvieron una menor exactitud en los procesos de planificación. Asimismo, en un estudio (Burgess, Veitch, De Lacy Costello y Shallice, 2000) en el que se evaluó la capacidad para resolver la prueba *multi-tasking* en 60 pacientes con lesión cerebral y 60 controles, se observó que los pacientes con lesiones que incluían regiones laterales del lóbulo frontal derecho tuvieron mayor dificultad para planificar su ejecución.

Control inhibitorio

Stuss, Floden et al. (2001) examinaron en 51 pacientes y 26 controles el efecto de lesiones cerebrales focales en los diferentes procesos implicados en la ejecución de la prueba Stroop. Sus resultados mostraron que las lesiones frontales laterales izquierdas se asociaron a un mayor déficit en la denominación del color y al enlentecimiento general en las tres condiciones de la prueba; en cambio, las lesiones frontales mediales superiores en el HD, se asociaron a una mayor interferencia en la prueba Stroop, por lo que los autores resaltaron la importancia de esta región para mantener la atención. Hallazgos que coinciden con la correlación positiva observada entre el grado de lesión en la CFI derecha y el desempeño en el paradigma de *Stop Signal Task* (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian y Robbins, 2003), prueba que también evalúa el control inhibitorio. Por otra parte, en un estudio meta-analítico (Demakis, 2004) se encontraron diferencias significativas en la ejecución de la prueba Stroop entre pacientes con lesiones frontales y no-frontales, así como entre pacientes con lesiones frontales en el HI y el HD. Los pacientes con lesiones frontales obtuvieron puntajes más bajos en todas las categorías de la tarea en comparación con los pacientes que tenían lesiones en otras regiones cerebrales, y los pacientes con lesiones en la corteza frontal izquierda mostraron una menor ejecución en la parte incongruente (Palabra-Color) que los que tenían una lesión en el hemisferio opuesto.

Flexibilidad cognitiva

Los análisis en torno a las diferencias hemisféricas en la flexibilidad cognitiva tienden a atribuir mayor importancia a las regiones en el HD en este proceso. Esto quizá se deba a que se ha observado una mayor disrupción de los procesos de atención y de monitoreo en pacientes con lesiones frontales derechas que en aquellos con lesiones frontales izquierdas (Goldstein et al., 2004). Sin embargo, como ocurre en los estudios citados anteriormente, los resultados aún son inconsistentes.

Stuss et al. (2000) utilizaron el WCST para evaluar a 35 pacientes agrupados de acuerdo al área de la lesión (CPF DL izquierda y derecha, CFM superior y CFM inferior) y a 11 pacientes con lesiones no-frontales. Los pacientes con lesión medial superior bilateral tuvieron más fallas en todas las medidas (categorías completas y errores perseverativos), excepto en mantener la categoría. Los pacientes con lesiones en la CPF DL bilateral también tuvieron deficiencias significativas, aunque generalmente menores al grupo con lesión en la CFM superior. Asimismo, se encontró un contraste hemisférico en la capacidad para mantener la categoría, ya que únicamente los pacientes con lesión en la CPF DL derecha tuvieron más errores en esta categoría, a pesar de que se les proporcionó retroalimentación durante su ejecución.

En otro estudio (Aron, Monsell et al., 2004) con pacientes con lesión unilateral en la CPF (19 en el HD, 17 en el HI y 20 personas sanas) se observó que las lesiones en la CFI derecha se asociaron a una pobre ejecución en el paradigma de flexibilidad cognitiva. En particular, se reportó un mayor costo en estos pacientes durante el cambio (mayores tiempos de reacción y más errores en tareas de cambio y repetición), aparentemente por la inhabilidad de suprimir respuestas irrelevantes en ensayos de cambio.

No obstante, Davidson et al. (2008) sugirieron que la resección de tumores en estructuras frontales derechas perjudicaba la ejecución del TMT y pero no la del WCST. Los pacientes evaluados ($n = 20$) fueron comparados con participantes control ($n = 32$) y se observó que los primeros necesitaron significativamente más tiempo para completar las dos partes del TMT y cometieron más errores en ambas partes que las personas sanas, sobre todo en el TMT-B en comparación con el TMT-A. Sin embargo, no se encontró ninguna correlación significativa entre la ejecución en esta prueba y el volumen de la lesión de alguna región frontal específica. En cuanto al WCST, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, ni correlaciones

entre las medidas y el volumen de la lesión cerebral. Los autores explicaron los resultados en función de la posible reorganización neuronal gradual que ocurre posterior a la resección de un tumor cerebral.

Por otro lado, Goldstein et al. (2004) reportaron una mayor disfunción ejecutiva en pacientes con lesiones frontales izquierdas. En este estudio, se evaluó mediante el WCST a pacientes con lesiones después de la resección de tumores cerebrales frontales ($n = 25$) y no-frontales ($n = 20$) de bajo grado de acuerdo a la OMS, y a un grupo control ($n = 63$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, lo que fue explicado por el grado de los tumores, el cual se caracteriza por un crecimiento lento y una posible asintomatología prolongada. El grupo frontal se dividió en un grupo con lesión frontal izquierda ($n = 10$) y uno con lesión frontal derecha ($n = 15$); el análisis demostró que el grupo frontal izquierdo logró la menor cantidad de categorías y cometió más errores perseverantes en comparación con el grupo frontal derecho y los otros grupos. Por lo que los autores (Goldstein et al., 2004) propusieron que las lesiones frontales izquierdas afectan el razonamiento conceptual no-verbal, la solución de problemas y la inhibición de respuestas.

Sin embargo, también hay estudios que no han encontrado diferencias hemisféricas en la flexibilidad cognitiva. Stuss, Bisschop et al. (2001) probaron lo anterior mediante la administración del TMT a 62 pacientes con lesiones focalizadas en regiones frontales ($n = 49$) y no-frontales ($n = 13$) del cerebro. Únicamente los pacientes con lesiones frontales cometieron más de un error y los que cometieron más errores tenían una lesión en la CPFDL, pero sin diferencias hemisféricas. Del mismo modo, a partir de estudios meta-analíticos (Demakis, 2003, 2004) que incluyeron investigaciones que utilizaron el TMT y el WCST se concluyó que las lesiones frontales causan con mayor probabilidad dificultades en la ejecución de estas tareas sin importar la lateralización de la lesión.

A partir de los estudios citados, es posible observar que en función del proceso ejecutivo estudiado y las pruebas utilizadas, algunos de ellos dependen en mayor medida de alguno de los hemisferios, como es el caso del control inhibitorio que parece depender principalmente de regiones prefrontales del HD, pero en realidad los hallazgos sobre la lateralización de las funciones ejecutivas son aún contradictorios y por lo tanto, se trata de un tema que requiere mayor investigación.

5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) constituyen un importante problema de salud y se asocian a una alta tasa de mortalidad (Dolecek et al., 2012). De ahí que resulta pertinente tener mayor conocimiento sobre los déficits en las funciones mentales que provocan, en particular las funciones cognitivas (Chico-Ponce de León, 2009; Louis et al., 2007; Portellano, 2005). Gracias a la naturaleza de este tipo de lesiones, se pueden evaluar las afecciones cognitivas como consecuencia de una lesión focal. Por otro lado, es escaso el número de estudios que analizan el rendimiento neuropsicológico de forma previa a los tratamientos oncológicos, es decir, previo a la cirugía y a las terapias adyuvantes. Por lo tanto, en la actualidad no se ha determinado el papel del propio tumor en el daño neuropsicológico de estos pacientes.

Debido a la alta prevalencia de los gliomas en los lóbulos frontales en comparación con otros tipos de tumores cerebrales, cabe resaltar el efecto que pueden tener sobre el funcionamiento ejecutivo. De acuerdo a la literatura citada, los pacientes con tumores frontales puntúan más bajo en tareas que miden FE en comparación con pacientes con tumores en otras zonas cerebrales (Goldstein et al., 2004) o en comparación con personas sanas (Tucha et al., 2000). A pesar de que existe consenso en que los lóbulos frontales son esenciales para las FE, aún se desconoce si estas funciones dependen primordialmente de las regiones frontales de uno de los hemisferios o por el contrario dependen de ambos hemisferios de manera indistinta. Por ello, la comparación de las FE en pacientes con gliomas frontales en distinto hemisferio cerebral constituye una valiosa oportunidad para examinar si estas funciones se encuentran lateralizadas o no, y si lo están, determinar el hemisferio del que dependen primordialmente.

Abordar este tema de estudio proporciona conocimientos que contribuyen a esclarecer los resultados de estudios previos que como se mencionó, son aún contradictorios. Estas contradicciones pueden deberse a la heterogeneidad de la localización del glioma, a su naturaleza histológica o a su volumen, o a otros factores, como la diversidad en la edad de los pacientes (Goldstein et al., 2004; Taphoorn y Klein, 2004; Tucha et al., 2000). Además, algunos estudios (Sanz Cortés et al., 2011) no han incluido un grupo control pareado por las características sociodemográficas (sexo, edad y escolaridad) que permita establecer la lateralización de las funciones ejecutivas. En caso de que alguna de estas funciones dependiera de algún hemisferio en particular, los pacientes con lesiones en ese hemisferio deberían mostrar un menor

desempeño, mientras que los pacientes con lesiones en el hemisferio opuesto deberían mostrar una ejecución equivalente a la del grupo control.

Con base en lo anterior, el objetivo de la investigación fue realizar un análisis neuropsicológico de las FE en un grupo de pacientes adultos con diagnóstico de glioma frontal provenientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN-MVS) en la Ciudad de México. Se llevó a cabo una comparación hemisférica de dichas funciones contrastando los puntajes obtenidos por el grupo de pacientes con glioma frontal izquierdo con los puntajes obtenidos por el grupo de pacientes con glioma frontal derecho. Además, se incluyó un grupo control pareado con las mismas características sociodemográficas de los pacientes.

Un objetivo adicional fue averiguar si existe una asociación entre el volumen de la lesión y los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que evalúan las FE, ya que en la literatura (Alomar, 2010; Louis et al., 2007; Rembao Bojórquez, 2008) se advierte que la sintomatología se ve afectada por el tamaño de la lesión, entre otros factores.

El estudio aporta información útil sobre la asimetría funcional de las FE según el hemisferio afectado, lo cual podrá mejorar las alternativas de intervención terapéutica.

6. MÉTODO

6.1. Planteamiento del problema

¿Existen diferencias en el desempeño de tareas que evalúan las funciones ejecutivas entre pacientes adultos con glioma frontal y adultos sanos sin diagnóstico de tumor cerebral?

¿Existen diferencias en el desempeño de tareas que evalúan las funciones ejecutivas entre pacientes adultos con glioma frontal derecho y pacientes adultos con glioma frontal izquierdo?

¿Existe una correlación entre el volumen de la lesión y el desempeño en tareas que evalúan las funciones ejecutivas?

6.2. Hipótesis

H₁: Existirán diferencias significativas en los puntajes obtenidos en las tareas que evalúan las funciones ejecutivas entre un grupo de pacientes adultos con un glioma frontal y un grupo control conformado por adultos sanos sin este padecimiento.

H₂: Existirán diferencias significativas en los puntajes obtenidos en las tareas que evalúan las funciones ejecutivas entre un grupo de pacientes adultos con un glioma frontal derecho y un grupo de pacientes adultos con un glioma frontal izquierdo.

H₃: Existirán correlaciones significativas entre el volumen de la lesión y los puntajes obtenidos en las tareas que evalúan las funciones ejecutivas.

6.3. Variables

Variable dependiente

- Funciones ejecutivas

Puntajes en las siguientes pruebas neuropsicológicas que evalúan FE: El Test de Palabras y Colores de Stroop, el *Trail Making Test* A y B (TMT-A y B), la Torre de Londres (ToL) y el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST).

Variables atributivas

- Glioma frontal izquierdo

Pacientes con diagnóstico de glioma frontal en el hemisferio izquierdo.

- Glioma frontal derecho

Pacientes con diagnóstico de glioma frontal en el hemisferio derecho.

- Grupo control

Personas adultas sanas sin padecimiento de glioma frontal.

- Volumen de la lesión

Volumen del tumor cerebral y del edema medido a través de imágenes de resonancia magnética funcional.

6.4. Participantes

Para el presente estudio y de acuerdo a los criterios de selección se evaluó a un total de 26 adultos, 22 hombres y cuatro mujeres entre 31 y 60 años de edad. El grupo de pacientes lo conformaron 11 hombres y dos mujeres con una edad promedio de (Media \pm Desviación estándar) 42.77 ± 10.45 años y una escolaridad promedio de 11.92 ± 3.88 años de estudio concluidos; 7 pacientes tuvieron diagnóstico de glioma frontal en el hemisferio derecho y 6 de glioma en el hemisferio izquierdo. Como grupo control participaron 13 personas sanas, 11 hombres y dos mujeres, con una media de 42.54 ± 9.92 años de edad y 12 ± 3.65 años de estudio concluidos. Las características sociodemográficas de los participantes, así como los puntajes que obtuvieron en las pruebas de selección, se exponen en la Tabla 7.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de glioma frontal (únicamente para los pacientes).
- Escolaridad mínima de 8 años de estudio.
- Visión y audición normal o corregida a lo normal.
- Ser diestro.

Criterios de exclusión

- Enfermedad neurodegenerativa, otra patología cerebral adicional o que haya historia de enfermedad psiquiátrica.
- Enfermedad oncológica previa a la actual (únicamente para los pacientes).
- Presentar un declive neuropsicológico extenso en múltiples funciones cognitivas, por lo que los pacientes debían tener un puntaje mínimo de 24 en el Minimental de Folstein (1975).
- Alteraciones en el estado de ánimo, lo que se midió con un puntaje máximo de 20 en el Inventario de Depresión de Beck (1987) y un puntaje máximo de 21 en el Inventario de Ansiedad de Beck.
- Alteraciones en la comprensión del lenguaje, medido con un puntaje mínimo de 29 en el *Token Test* (1978).
- Presentar otra comorbilidad neurológica, como adicción a drogas y/o alcohol y alteraciones en la producción del lenguaje.
- No terminar la evaluación neuropsicológica.

A partir del análisis con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis no se encontraron diferencias significativas en las características de los participantes, excepto en el puntaje obtenido en el *Token Test*. Para determinar entre qué grupos las diferencias fueron significativas en este test, se realizaron pruebas *post hoc* con U de Mann Whitney entre los pares de grupos y el nivel de significancia se corrigió mediante el procedimiento de Bonferroni para comparaciones múltiples. Por lo tanto, sólo se consideraron significativos los resultados con una probabilidad $\leq .016$, sin embargo se reporta la probabilidad obtenida en la prueba U de Mann Whitney. Estos análisis revelaron que el grupo de pacientes con glioma en el hemisferio izquierdo tuvo un puntaje significativamente menor que el grupo control ($U = 11.50$, $n_1 = 6$, $n_2 = 13$, $p = .012$),

pero no se observaron diferencias significativas entre pacientes con glioma en el hemisferio derecho y el grupo control ($U = 23$, $n_1 = 7$, $n_2 = 13$, $p = .061$), ni entre ambos grupos de pacientes ($U = 16$, $n_1 = 6$, $n_2 = 7$, $p = .465$). Sin embargo, es importante aclarar que todos los participantes cumplieron el puntaje mínimo para ser incluidos en el estudio, con el cual se estableció que tuvieron una adecuada comprensión de las instrucciones.

Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Médico y Bioético del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Todas las evaluaciones se realizaron siguiendo el código ético profesional, sin causar daño alguno a los participantes y respetando el derecho a la confidencialidad.

TABLA 7. Media y desviación estándar (*DE*) de las características sociodemográficas y de los puntajes obtenidos en las pruebas de selección en los dos grupos de pacientes y participantes control; resultados de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para analizar las diferencias entre los tres grupos.

	Control	HI	HD	χ^2	Sig.
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE		
Sexo (M : F)	11 M : 2 F	5 M : 1 F	6 M : 1 F	-	-
Edad (años)	42.54 \pm 9.92	46.33 \pm 9.48	39.71 \pm 10.95	2.58	.276
Escolaridad (años)	12 \pm 3.65	11.67 \pm 3.88	12.14 \pm 4.18	0.02	.988
MMSE	28.92 \pm 0.95	28 \pm 0.89	27.71 \pm 1.7	3.78	.151
BDI	6.15 \pm 4.91	7.33 \pm 5.24	9.57 \pm 7.46	1.10	.576
BAI	8.38 \pm 5.65	8.83 \pm 6.85	14.86 \pm 9.16	3.26	.196
Token Test	34.54 \pm 1.15	31.92 \pm 2.06	32.86 \pm 2.19	7.53	.023*

HI = Hemisferio izquierdo, HD = Hemisferio derecho, M = Masculino, F = Femenino, MMSE = Minimental de Folstein, BDI = Inventario de Depresión de Beck, BAI = Inventario de Ansiedad de Beck.

* $p < .05$.

Grupo de pacientes

Los pacientes se reclutaron en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN-MVS) de la Ciudad de México a partir del diagnóstico clínico de glioma

frontal de grado bajo (I- y II-OMS) o alto (III- y IV-OMS). El diagnóstico se realizó con base en imágenes de resonancia magnética estructural y de acuerdo al diagnóstico de un neurólogo especialista adscrito a la institución y a la confirmación del comité médico institucional. Mediante la imagen estructural del cerebro se estableció la localización, lateralidad y el volumen de la lesión. Los participantes fueron seleccionados a través de un muestreo no probabilístico, por conveniencia y de acuerdo a los criterios que a continuación se describen. En la Tabla 8 se muestra el diagnóstico histológico de los 13 pacientes, así como el grado-OMS del glioma frontal.

TABLA 8. Frecuencia de los tipos de gliomas diagnosticados en los pacientes de acuerdo a su histología y grados-OMS.

Tipo de glioma (grados-OMS)	Casos en HI	Casos en HD	Total (N = 13)
Astrocitoma pilocítico (I-OMS)	-	1	1
Astrocitoma difuso (II-OMS)	1	3	4
Oligodendroglioma (II-OMS)	1	-	1
Oligoastrocitoma (II-OMS)	1	-	1
Astrocitoma anaplásico (III-OMS)	1	-	1
Glioblastoma multiforme (IV-OMS)	2	3	5

OMS = Organización Mundial de la Salud; HI = Hemisferio izquierdo; HD = Hemisferio derecho

Grupo control

De acuerdo a los objetivos del presente estudio se seleccionaron 13 adultos sanos sin alteración neurológica o psiquiátrica, pareados por sexo, edad y años de escolaridad con el grupo de pacientes. Los participantes se buscaron por bola de nieve, quienes firmaron una carta de consentimiento informado y recibieron una compensación de \$100.00. Los criterios de inclusión y exclusión se mantuvieron igual para los grupos de pacientes y control, excepto por el diagnóstico de glioma frontal.

6.5. Diseño y tipo de estudio

La investigación es de diseño transversal, no experimental; y de tipo exploratorio, comparativo y *ex postfacto*.

En un estudio transversal se evalúa a los participantes una sola vez en el tiempo sin realizar evaluaciones de seguimiento posteriores. Es no experimental, puesto que no se manipularon las variables independientes. Por otra parte, es exploratorio porque existen pocas investigaciones sistemáticas que indaguen e integren el funcionamiento ejecutivo en pacientes con tumores cerebrales en la población nacional. Al tener dos grupos de pacientes (uno con glioma frontal derecho y otro con glioma frontal izquierdo) y un grupo control, cuyos resultados fueron contrastados, se establece que es un estudio comparativo. *Ex postfacto* se refiere a que la evaluación de los pacientes se realizó posterior al desarrollo del glioma frontal.

6.6. Instrumentos

6.6.1. Instrumentos de selección

Minimental de Folstein (1975)

Esta evaluación permite identificar la presencia de demencia en las personas (Folstein, Folstein y McHugh, 1975). Consta de 11 ítems e incluye la valoración de la orientación, la atención, el cálculo, la memoria y el lenguaje. El diagnóstico de demencia con puntajes menores a 24 aplica al 75% de los casos, por lo que si las personas obtienen puntajes entre 20 y 24 debe realizarse una evaluación adicional y si obtienen menos de 20 puntos se confirma un déficit cognitivo. Esta prueba permite discriminar entre pacientes con deficiencias cognitivas (moderadas y graves).

Inventario de Depresión de Beck (BDI)

Este cuestionario autoaplicable se utiliza para cuantificar los síntomas depresivos en poblaciones normales y clínicas (Beck, Steer y Brown, 1996). Está conformado por 21 ítems, con cuatro alternativas de respuesta, donde la persona elige la opción que mejor describa su estado de ánimo durante la última semana. Se estandarizó con un total de 1508 sujetos entre 15 y 65 años de edad

y tiene un coeficiente de confiabilidad de 0.87 (Jurado et al., 1998). Cada ítem puntúa entre 0 y 3 puntos en función de la alternativa escogida. El puntaje se obtiene al sumar los puntos de las 21 categorías de síntomas o actitudes, por lo que la puntuación máxima posible es de 63 puntos. Los diagnósticos otorgados por esta prueba son: sin depresión (0 – 9), depresión leve (10 – 16), moderada (17 – 29) y severa (30 – 63). Si la persona obtiene un puntaje mayor a 20 es probable que sufre de depresión, si el paciente indica que dos o más afirmaciones van de acuerdo a su estado de ánimo se toma la respuesta con mayor puntaje (Jurado et al., 1998).

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)

Este cuestionario autoaplicable fue diseñado para evaluar la intensidad de la sintomatología ansiosa presente en un individuo (Robles, Varela, Jurado y Páez, 2001). Consta de 21 ítems y la evaluación de la severidad de los síntomas se hace mediante una escala de 0 a 3 puntos, en la que 0 indica la ausencia del síntoma, y 3 la severidad máxima del mismo. El puntaje se obtiene al sumar el valor que corresponde a la intensidad del síntoma de cada uno de los 21 ítems, por lo que la puntuación máxima posible es de 63 puntos. Los diagnósticos otorgados por esta prueba son: sin ansiedad (0 – 5), ansiedad leve (6 – 15), moderada (16 – 30) y severa (31 – 63). La versión que se tradujo al español y se estandarizó para la población mexicana se caracteriza por una alta congruencia interna (alphas de 0.84 y 0.83 en estudiantes y adultos, respectivamente) y alto coeficiente de confiabilidad test-retest ($r = 0.75$) (Robles et al., 2001).

Token Test

Esta prueba se utiliza para evaluar el lenguaje receptivo. Fue desarrollada por De Renzi y Vignolo (1962) y originalmente consistía en 62 instrucciones con un aumento gradual de dificultad en cada ítem, pero sufrió diversas modificaciones, por lo que en 1978, De Renzi y Faglioni desarrollaron una versión reducida con 36 ítems, que es la que se utilizó en el presente estudio. La prueba consta de 20 fichas que varían entre dos formas geométricas (círculos y cuadrados), dos tamaños (grandes y pequeñas) y cinco colores (negras, rojas, amarillas, verdes y blancas). El sujeto debe obedecer 36 instrucciones divididas en seis partes que presentan un aumento sucesivo de complejidad, pero dentro de cada parte todas las instrucciones son del mismo nivel de dificultad: la primera parte consta de siete instrucciones, de la segunda a la quinta parte constan de cuatro instrucciones cada una y la sexta parte consta de 13 instrucciones.

En la segunda, cuarta y sexta parte se retiran las fichas pequeñas, ya que las instrucciones sólo hacen referencia a las fichas grandes. Por cada instrucción obedecida correctamente el individuo obtiene un punto. De la primera a la cuarta parte se puede repetir la instrucción y si esto es necesario, la persona obtiene medio punto. La puntuación máxima conseguida en el test es de 36 puntos. Los diagnósticos otorgados por esta prueba son: alteración muy severa (0 – 8), severa (9 – 16), moderada (17 – 24), leve (25 – 28) y ejecución normal (29 – 36). Debido a que la comprensión de instrucciones es necesaria para realizar el resto de las pruebas, en este estudio únicamente se incluyeron a los participantes que tuvieron una ejecución normal en el *Token Test*.

6.6.2. Instrumentos para evaluar funciones ejecutivas

Test de Palabras y Colores de Stroop

Consiste en una prueba que evalúa procesos de atención selectiva y resistencia a la interferencia mental o inhibición del estímulo. Charles Golden desarrolló esta prueba en 1935, la cual está conformada por tres secciones: en la primera el individuo debe leer los nombres de colores (P); en la segunda parte tiene que mencionar los colores en los que están impresos los estímulos (C); y en la última sección el participante debe decir el color en el que están impresas las palabras que son nombres de colores (PC), por lo que debe inhibir la respuesta automática de lectura.

Existen dos métodos de puntuación, uno en función del tiempo que requiere la persona para completar los 100 elementos y otro se obtiene contabilizando el número de elementos completados en un tiempo limitado (45 segundos), esta segunda forma de aplicación fue la que se implementó en el presente trabajo. El tiempo de aplicación es de aproximadamente 5 minutos y puede utilizarse en personas de 7 a 80 años de edad (Golden, 2001).

Se ha identificado que las personas que tienen dificultad para leer las palabras puede deberse a un daño en el hemisferio cerebral izquierdo, mientras que las dificultades para reconocer los colores se asocia a un daño en el hemisferio derecho (Golden, 2001).

Trail Making Test A y B (TMT-A y B)

Este test se utiliza para identificar alteración en el funcionamiento ejecutivo. La parte A requiere de funciones como búsqueda visual, velocidad visomotriz, secuenciación numérica y atención sostenida; mientras que la parte B implica procesos cognitivos como la coordinación y velocidad

visomotriz, flexibilidad mental a través de secuenciación alfa-numérica, atención dividida y verificación de la respuesta por medio de la memoria de trabajo. La duración de la aplicación es de entre 5 y 10 minutos.

El test consiste en dos partes, cada una conformada por 25 estímulos. En la parte A se deben conectar números entre 1 y 25 siguiendo el orden numérico en el menor tiempo posible. En la parte B se deben conectar alternadamente círculos con números y letras en orden secuencial (1-A-2-B-3-C, etc.) en el menor tiempo posible. Los errores contabilizados son por levantar el lápiz del papel. En la parte A se contabiliza la omisión de números; y en la parte B se distingue entre errores perseverativos, cuando no se logra alternar entre un número y una letra; y no-perseverativos al mantener la alternancia pero sin seguir el orden (Fernández, Marino y Alderete, 2002; Reitan, 1958).

Torre de Londres (ToL)

Esta prueba neuropsicológica fue originalmente desarrollada por Shallice en 1982 para evaluar las habilidades de planificación y anticipación ejecutiva a través de la solución de problemas complejos. Consiste en que al participante se le presenta un tablero con tres barras equidistantes de diferentes tamaños y tres bolas del mismo tamaño y distintos colores: verde, azul y rojo que pueden deslizarse dentro y fuera de las barras. La tarea consiste en que la persona debe mover las tres bolas en las barras para reproducir, en un número determinado de movimientos, las diferentes posiciones finales que se muestran en otro tablero expuesto por el evaluador. Está conformado por 10 problemas de dificultad ascendente, con un tiempo de aplicación aproximado de 10 a 15 min.

El examinador registra el tiempo de reacción, el número de movimientos y el tiempo total requerido, así como la cantidad de errores de tipo I (“No mover dos bolas al mismo tiempo”) y de tipo II (“No colocar más bolas de las que caben en una barra”) cometidos. Para la realización exitosa de la prueba, el participante debe obedecer a diferentes procesos internos, como el desarrollo de un plan de acción, identificar sub-metas, organizar los movimientos de manera secuencial que le permitan lograr el objetivo, lo cual requiere de memoria de trabajo y un constante auto-monitoreo y verificación de la ejecución.

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Fue desarrollada originalmente por Grant y Berg en 1948, sin embargo la versión actual de aplicación y puntuación fue realizada por Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtis en 1981. Se utiliza para evaluar la solución de problemas y las estrategias empleadas para lograr el objetivo de identificar categorías (Heaton et al., 2001).

Este test consta de dos bloques iguales de 64 tarjetas con figuras que varían en forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), color (azul, amarillo, verde y rojo) y número (uno a cuatro). El participante debe identificar en cada momento el criterio de clasificación a partir de la retroalimentación dada por el examinador, quien únicamente indica “correcto” o “incorrecto”, de tal manera que sea capaz de emparejar la tarjeta presentada con una de las cuatro posibilidades. Los criterios de clasificación dependen sucesivamente del color, la forma y el número con un total de seis series. El examinador cambia de regla sin avisarle al evaluado cuando este último realiza 10 respuestas correctas consecutivamente, por lo que el principio de clasificación se modifica. La calificación del WCST considera el número de categorías realizadas, la cantidad de errores y la cantidad de respuestas perseverantes. Este test se puede emplear en pacientes de 7 a 89 años de edad y tiene una duración de aplicación de entre 20 y 30 minutos (Heaton et al., 2001).

Goldstein et al. (2004) señalaron que el desempeño en las categorías refleja la habilidad para identificar correctamente y mantener el patrón en respuestas consecutivas. Por otro lado, los errores perseverantes representan la continuación de una serie de respuestas categorizadas anteriormente como erróneas; ocurren cuando se falla en cambiar de categoría después de realizar una respuesta incorrecta. Los pacientes con daños prefrontales tienden a cometer más errores perseverantes, puesto que se encuentran distraídos y tienen dificultad para integrar eventos secuenciados temporalmente.

6.7. Procedimiento

Para determinar las características del diagnóstico del paciente se consultó el expediente clínico del paciente INNN-MVS. Se evaluó a todos los pacientes hospitalizados en dicha institución que obtuvieron un diagnóstico de glioma frontal. También se reclutaron pacientes que llegaron con una interconsulta a la Unidad de Cognición y Conducta para ser valorados

neuropsicológicamente y que tenían el diagnóstico de glioma frontal. Tanto al paciente como al participante control se le explicó en qué consistía la evaluación, y una vez que aceptaron participar, se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado. Los participantes control no fueron pacientes del INNN-MVS y se reclutaron en función de que tuvieran las mismas características sociodemográficas que los pacientes. La evaluación de los pacientes se llevó a cabo en la cama del paciente o en un cubículo del INNN-MVS y la evaluación de los participantes control se llevó a cabo en un cubículo del INNN-MVS.

En la sesión con cada participante se les realizó una entrevista semi-estructurada en la que se tomaron los datos sociodemográficos de edad, sexo, escolaridad y ocupación. En los pacientes también se exploró su sintomatología, la evolución del padecimiento actual, antecedentes heredo-familiares y medicamentos actuales. Además se obtuvo la información necesaria que corroborar los criterios de inclusión y exclusión. En seguida se aplicaron las pruebas neuropsicológicas de selección: el Minimental de Folstein, el Inventario de Depresión de Beck (BDI), el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y el *Token Test*; para evaluar el estado cognitivo general, el estado de ánimo y la comprensión de instrucciones como variables a controlar. A los pacientes y participantes control que cumplieron los criterios para participar se les aplicó el Test de Palabras y Colores de Stroop, el *Trail Making Test A y B* (TMT-A y B), la Torre de Londres (ToL) y el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) en orden contrabalanceado. La evaluación se realizó de manera individual en una sola sesión de aproximadamente 1 hora y media a 2 horas.

Las imágenes cerebrales de resonancia magnética estructural se obtuvieron mediante el equipo de Resonancia Magnética GE Signal Excite II de 3 T con 8 canales perteneciente al INNN-MVS. Éstas se utilizaron para medir el volumen del glioma y edema de cada paciente a través de la técnica de medición volumétrica mediante el programa IPlan® (BrainLAB, Heimstetten, Alemania).

6.8. Análisis de datos

Todos los resultados se almacenaron y analizaron con el programa estadístico SPSS® de IBM®, versión 22.0. Se llevaron a cabo análisis descriptivos: media, desviación estándar (*DE*), mediana (*Mdn*) y rangos intercuartiles (*RI*), en función del nivel de medición de las variables. Para comparar entre los tres grupos los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que

exploran las FE se llevaron a cabo análisis con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, se consideraron significativos los resultados con una probabilidad $< .05$. Se empleó la prueba *post-hoc* U de Mann Whitney para determinar las diferencias significativas entre pares de grupos, los resultados de estos análisis se corrigieron mediante el procedimiento de Bonferroni para comparaciones múltiples. Por lo tanto, sólo se consideraron significativos los resultados con una probabilidad $\leq .016$.

La asociación entre el volumen de la lesión y los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que exploran las FE se analizó con la prueba de correlación de Spearman, se consideraron significativos los resultados con una probabilidad $< .05$.

7. RESULTADOS

7.1. Diferencias en las funciones ejecutivas

Los resultados de los análisis con la prueba Kruskal-Wallis se muestran en la Tabla 9. En la evaluación del control inhibitorio los siguientes puntajes del Test de Palabras y Colores de Stroop mostraron diferencias significativas: Stroop P, C y P-C. La cantidad de palabras (nombres de colores) leídas fue menor en el grupo de pacientes con glioma en el hemisferio izquierdo en comparación con el grupo control ($U = 1, n1 = 6, n2 = 13, p = .001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con glioma en el hemisferio derecho y el grupo control ($U = 26, n1 = 7, n2 = 13, p = .122$), ni entre los grupos de pacientes ($U = 15.50, n1 = 6, n2 = 7, p = .431$). La cantidad de colores identificados difirió significativamente entre los pacientes con lesión izquierda y el grupo control ($U = 4, n1 = 6, n2 = 13, p = .002$), pero no entre los pacientes con lesión derecha y el grupo control ($U = 34, n1 = 7, n2 = 13, p = .362$), ni entre los dos grupos de pacientes ($U = 14, n1 = 6, n2 = 7, p = .367$). En el Stroop Palabra-Color los análisis *post hoc* mostraron diferencias significativas entre los pacientes con glioma en el hemisferio izquierdo y el grupo control ($U = 5, n1 = 6, n2 = 13, p = .003$), pero no entre los pacientes con glioma en el hemisferio derecho y el grupo control ($U = 19.50, n1 = 7, n2 = 13, p = .038$), ni entre los grupos de pacientes ($U = 20, n1 = 6, n2 = 7, p = .886$).

En el *Trail Making Test*, utilizado para evaluar la flexibilidad cognitiva, el análisis con la prueba Kruskal-Wallis fue significativo en la cantidad de errores cometidos en el TMT-A. Los análisis *post hoc* revelaron que el grupo con lesión en el hemisferio derecho cometió más errores que el grupo control ($U = 19.50, n1 = 7, n2 = 13, p = .003$), pero no se observaron diferencias significativas entre el grupo con lesión en el hemisferio izquierdo y el grupo control ($U = 32.50, n1 = 6, n2 = 13, p = .141$), ni entre los dos grupos de pacientes ($U = 14, n1 = 6, n2 = 7, p = .250$).

En la planificación, evaluada por medio de la Torre de Londres, los análisis con la prueba Kruskal-Wallis fueron significativos en el tiempo de ejecución, el cual se define como la suma de los tiempos que transcurren desde que se realizó el primer movimiento hasta que se solucionó cada problema, y en la cantidad de errores “fuera de tiempo”, los cuales se refieren a la cantidad

de problemas en los que el participante necesitó más de un minuto y medio para completar el problema. Sin embargo, los análisis *post hoc* del tiempo de ejecución no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con glioma derecho y el grupo control ($U = 18$, $n_1 = 7$, $n_2 = 13$, $p = .029$), entre los pacientes con glioma izquierdo y el grupo control ($U = 16.50$, $n_1 = 6$, $n_2 = 13$, $p = .048$), ni entre los dos grupos de pacientes ($U = 15$, $n_1 = 6$, $n_2 = 7$, $p = .391$). Por otro lado, en la cantidad de errores “fuera de tiempo”, ambos grupos de pacientes, tanto los de lesión derecha ($U = 15$, $n_1 = 7$, $n_2 = 13$, $p = .007$) como izquierda ($U = 14.50$, $n_1 = 6$, $n_2 = 13$, $p = .016$), cometieron más errores “fuera de tiempo” que el grupo control, pero los dos grupos de pacientes no difirieron entre sí ($U = 20$, $n_1 = 6$, $n_2 = 7$, $p = .880$).

Los análisis del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) no fueron significativos para ninguno de los puntajes.

TABLA 9. Resultados de los análisis con la prueba de Kruskal-Wallis de los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones ejecutivas.

	Control	HI	HD	χ^2	<i>Sig.</i>
	Mediana (<i>RI</i>)	Mediana (<i>RI</i>)	Mediana (<i>RI</i>)		
<i>Test de Palabras y Colores de Stroop</i>					
Palabra	103 (12)	77.50 (17)	86 (56)	10.25	.006**
Color	68 (10)	54 (17)	65 (34)	7.93	.019*
Palabra-Color	43 (8)	30 (16)	29 (18)	9.82	.007**
Interferencia	3 (13)	-1.50 (15)	-4 (14)	2.62	.270
<i>Trail Making Test A y B</i>					
TMT-A Tiempo	51 (23)	77.50 (47)	64 (93)	4.02	.134
TMT-A Error	0 (0)	0 (1)	1 (1)	8.58	.014*
TMT-B Tiempo	103 (55)	126 (67)	153 (472)	3.05	.218
TMT-B Error I	0 (3)	0 (0)	1 (7)	3.64	.162
TMT-B Error II	0 (1)	0 (2)	0 (5)	2.05	.359
<i>Torre de Londres</i>					
Movimientos	29 (26)	43 (15)	44 (40)	4.30	.116
1er. Movimiento	49 (41)	40 (40)	54 (58)	0.37	.831
Tiempo ejecución	225 (106)	337.50 (186)	296 (32)	6.73	.035*
Tiempo total	285 (72)	399.50 (193)	350 (51)	5.96	.051
Fuera de tiempo	0 (1)	1 (2)	1 (1)	9.17	.010**
Error I	0 (1)	1 (3)	7 (10)	5.09	.079
Error II	0 (0)	0 (1)	0 (2)	3.77	.152
<i>Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin</i>					
Intentos aplicados	128 (1)	128 (11)	128 (0)	0.53	.768
Rs correctas (%)	63 (15)	69 (24)	48 (28)	3.68	.159
Errores (%)	38 (15)	31 (24)	45 (41)	1.74	.420
Rs persev (%)	25 (13)	22 (28)	30 (48)	3.12	.210
Err persev (%)	22 (9)	18.50 (23)	26 (34)	3.44	.179
Err no persev (%)	16 (8)	13 (9)	20 (13)	1.31	.518
Nivel conceptual (%)	48 (20)	62.50 (34)	38 (35)	3.23	.199
Categorías completas	4 (3)	4.50 (3)	3 (3)	3.34	.189
Intentos 1ª categoría	13 (23)	11 (1)	12 (118)	2.06	.357
Mantener la actitud	1 (2)	1 (2)	0 (1)	1.96	.375
Aprender a aprender	-5.42 (24.53)	-6.27 (12.31)	-17.68 (24.58)	3.76	.152

HI = Hemisferio izquierdo; HD = Hemisferio derecho; *RI* = Rango intercuartil; Rs = Respuestas; Err = Errores; Persev = Perseverativas. * $p < .05$; ** $p < .01$

7.2. Relación entre la volumetría de la lesión y las funciones ejecutivas

El volumen de la lesión causado por la masa tumoral y el edema de los gliomas frontales se midió a partir de imágenes cerebrales de resonancia magnética estructural mediante el programa IPlan® (BrainLAB, Heimstetten, Alemania). La media y desviación estándar del volumen de la lesión de todos los pacientes fueron de $141.47 \pm 68.81 \text{ cm}^3$ ($35.32 - 244.07 \text{ cm}^3$), las del volumen tumoral $89.21 \pm 61.48 \text{ cm}^3$ ($21.34 - 186.99 \text{ cm}^3$) y las del volumen del edema $52.26 \pm 58.69 \text{ cm}^3$ ($2.64 - 182.01 \text{ cm}^3$). En la Figura 7 se muestran como ejemplo las IRM estructurales de dos de los pacientes que participaron en el estudio.

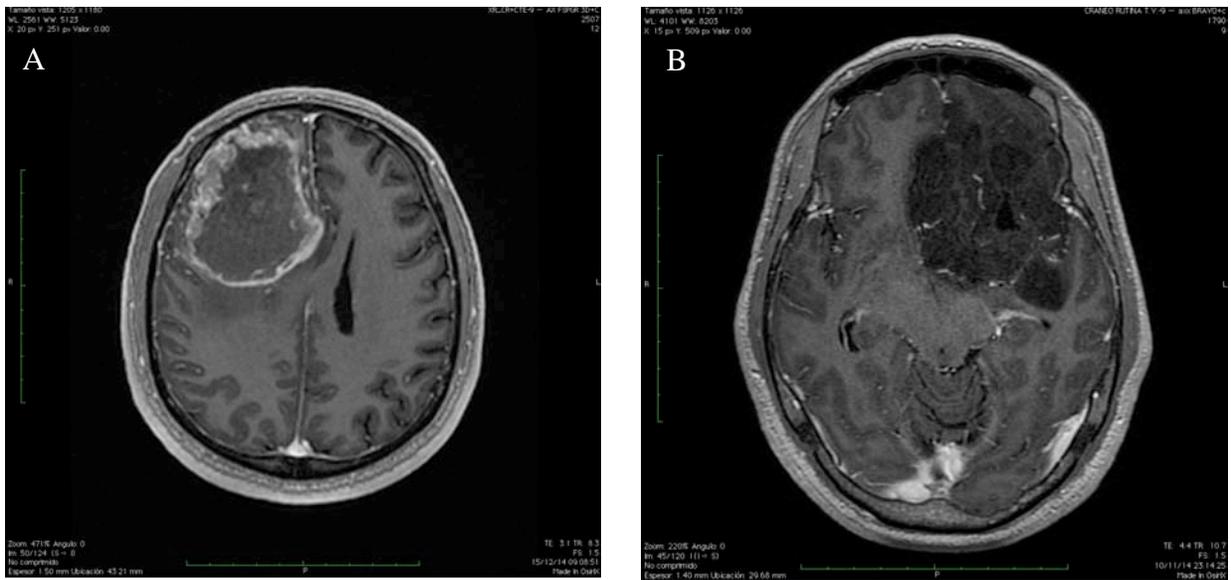


FIGURA 7. Cortes axiales de IRM estructural de dos pacientes con diagnóstico de glioma frontal que participaron en el presente estudio. **(A)** Corte axial de la secuencia FSPGR 3D¹³ con contraste de un paciente con diagnóstico glioblastoma multiforme frontal derecho (IV-OMS) con extensas áreas de necrosis. El volumen tumoral es de 123.10 cm^3 , el del edema es de 25.80 cm^3 , y el de la lesión total es de 148.90 cm^3 . **(B)** Corte axial de la secuencia BRAVO¹⁴ con contraste de un paciente con diagnóstico de oligoastrocitoma frontal izquierdo (II-OMS). El volumen tumoral es de 105.89 cm^3 , el del edema es de 17.71 cm^3 , y el de la lesión total es de 123.60 cm^3 .

En la Tabla 10 se muestran las correlaciones que resultaron significativas entre el volumen total de la lesión (masa tumoral y edema) y los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que evalúan la funciones ejecutivas.

¹³ FSPGR 3D por sus siglas en inglés (*Three Dimensional Fast Spoiled Gradient Echo*).

¹⁴ BRAVO hace referencia a *BRAin Volume*.

TABLA 10. Correlación de Spearman entre el volumen total de la lesión y los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que miden funciones ejecutivas.

	Volumen de la lesión	
	r_s	Sig.
TMT-A Error	.523	.006**
TMT-B Tiempo	.404	.041*
Stroop Palabra	-.482	.013*
Stroop Color	-.468	.016*
Stroop Palabra-Color	-.530	.005**
ToL – Tiempo ejecución	.502	.009**
ToL – Tiempo total	.488	.011*
ToL – Fuera de tiempo	.633	.001**
ToL – Error I	.437	.026*
WCST – Aprender a aprender	-.393	.047*

r_s = Coeficiente de correlación de Spearman; sig. = Significancia bilateral; TMT = *Trail Making Test*; ToL = Torre de Londres; WCST = Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin. * $p < .05$; ** $p < .01$.

8. DISCUSIÓN

Esta investigación surge a partir de la alta prevalencia de los gliomas, un problema de salud que tiene un gran impacto sobre la calidad de vida y que puede generar importantes repercusiones sobre el funcionamiento cognitivo de quienes los padecen (Chico-Ponce de León, 2009; Louis et al., 2007; Portellano, 2005; Tirado Gómez et al., 2008). La localización anatómica de la lesión en el SNC puede determinar fuertemente la sintomatología y una de las regiones cerebrales donde surgen más los gliomas es en los lóbulos frontales (García Ramos et al., 2008). Gracias a la naturaleza de las neoplasias cerebrales, se pueden evaluar las afecciones en las FE como consecuencia de una lesión focal. A pesar de la relevancia de esta patología, la literatura científica que analiza el rendimiento neuropsicológico de pacientes con gliomas frontales en pruebas que evalúan las FE de forma previa a los tratamientos oncológicos es escasa. Particularmente, son pocos los estudios (Goldstein et al., 2004; Sanz Cortés et al., 2011) que investigan si estas funciones dependen primordialmente de las regiones frontales de uno de los hemisferios o por el contrario, dependen de ambos hemisferios de manera indistinta en pacientes con una lesión etiológicamente delimitada.

8.1. Diferencias hemisféricas de las funciones ejecutivas

Los pacientes que padecen de la presencia de un glioma en el hemisferio izquierdo se desempeñaron de manera menos eficiente que los participantes sanos en varias de los puntajes de la prueba de Stroop, en particular en el número de palabras leídas, el número de colores identificados y en la prueba palabra-color. En cambio, el desempeño de los pacientes con glioma en el hemisferio derecho en la prueba de Stroop no difirió significativamente del grupo de pacientes con lesión en el hemisferio izquierda ni del grupo de participantes sanos. Este resultado indica que los pacientes con lesión derecha han sufrido cierto deterioro en el control inhibitorio que los lleva a desempeñarse como los pacientes con lesión izquierda; sin embargo, este deterioro no es aún significativo puesto que aún su desempeño no varía al de los adultos sanos.

El Test de Palabras y Colores (Stroop PC) permite evaluar el control inhibitorio, ya que su realización exitosa depende de la capacidad para inhibir el proceso automático de lectura del nombre de un color con el propósito de nombrar el color en el que está impresa la palabra. Los

resultados demostraron por lo tanto, que una lesión en el hemisferio izquierdo afecta la capacidad inhibitoria. En cambio en el Stroop P y Stroop C no se evalúa el control inhibitorio sino la capacidad de lectura automática o velocidad de procesamiento. Los pacientes con lesión izquierda también presentaron una menor capacidad de lectura automática que los participantes sanos. Los resultados del presente estudio coinciden con los de Stuss, Floden et al. (2001), quienes también mostraron que las lesiones frontales laterales izquierdas se asociaron a una disminución en la velocidad de procesamiento en las tres condiciones de la prueba.

Es importante señalar que el Stroop P y C permiten garantizar que las personas tienen un nivel de lectura y de reconocimiento de colores aceptable, ya que de no ser así, no es posible discernir si un pobre desempeño en el Stroop PC se debe a dificultades del control inhibitorio o a dificultades en la lectura o en la denominación de los colores. En el presente estudio, las deficiencias de los pacientes con lesión izquierda podrían verse asociadas al componente verbal de la tarea, ya que también obtuvieron puntajes menores que los participantes sanos en el *Token Test*. Este instrumento permite evaluar la capacidad de las personas para seguir y comprender instrucciones. Aunque el desempeño fue menor en los pacientes con lesión izquierda su comprensión se encontraba aún dentro de rangos normales por lo que no es posible atribuir las diferencias observadas en este grupo en la prueba Stroop a una dificultad en la lectura y su comprensión sino propiamente su pobre desempeño muestra una menor velocidad de procesamiento y un menor control inhibitorio ante tareas verbales.

En otro estudio (Pardo et al., 1990) y meta-análisis (Derrfuss et al., 2005; Laird et al., 2005) se comparó el rol de cada hemisferio en el control inhibitorio y no se encontró el predominio de ninguno de los hemisferios en esta función por lo que al parecer el control inhibitorio involucra la actividad de una red neuronal amplia sin asimetrías funcionales en regiones frontales. En el estudio meta-analítico de Demakis (2004), los pacientes con lesiones frontales obtuvieron puntajes más bajos en todas las categorías de la tarea en comparación con los pacientes que tenían lesiones en otras regiones cerebrales; además, los pacientes con lesiones en la corteza frontal izquierda mostraron una menor ejecución en la parte incongruente (Palabra-Color) que los que tenían una lesión en el hemisferio derecho. Los resultados de este estudio concuerdan parcialmente con los hallazgos del presente trabajo, ya que sí se observó un mayor déficit en los

pacientes con lesión izquierda pero no significativamente mayor que aquél de los pacientes con lesión derecha. Los resultados del presente estudio también contrastan con la asociación que se encontró entre las lesiones frontales mediales superiores en el HD y una mayor interferencia en la prueba Stroop (Stuss, Floden et al., 2001).

En cambio, los pacientes con lesión en el hemisferio derecho tuvieron un mayor número de errores que el grupo control en el *Trail Making Test*, en particular, en la parte A de la prueba que consiste en conectar números en orden ascendente. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la segunda parte de esta prueba que evalúa propiamente la flexibilidad cognitiva, puesto que requiere alternar la conexión entre números y letras. Como ocurrió con los puntajes obtenidos en la prueba de Stroop, los pacientes con lesión en el otro hemisferio, en este caso en el izquierdo, tuvieron un desempeño que no varió al del grupo con lesión en el hemisferio derecho y al del grupo control puesto que los errores no difirieron significativamente de ninguno de estos dos grupos, lo que indica que hay un deterioro en las funciones que evalúa el TMT pero aún no es significativo.

En el presente estudio la flexibilidad cognitiva se evaluó mediante el *Trail Making Test* y el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin, porque ponen a prueba la capacidad de modificar esquemas de comportamiento en función de las exigencias del contexto (Miyake et al., 2000). El éxito en estas pruebas consiste en superar la interferencia y evitar los errores perseverativos, es decir, repetir la misma respuesta cuando ya no es apropiada (Cummings y Miller, 2007; Stuss, 2011). Los pacientes con lesión en el hemisferio derecho no mostraron una menor flexibilidad cognitiva sino una disminución de la atención visual, función que es evaluada mediante la parte A del TMT. Este hallazgo concuerda con el estudio de Sanz Cortés et al. (2011), quienes tampoco encontraron diferencias en el TMT de acuerdo al hemisferio afectado, y con los resultados de Stuss, Bisschop et al. (2001), donde se documenta que los pacientes con lesiones frontales cometen más errores en el TMT que pacientes con lesiones no-frontales, pero sin diferencias hemisféricas. Asimismo, coinciden parcialmente con el estudio meta-analítico de Demakis (2003), cuyos hallazgos demuestran una mayor dificultad en la ejecución del TMT y WCST en pacientes con afecciones frontales sin importar la lateralización de la lesión. No obstante, los resultados confrontan los hallazgos de estudios de neuroimagen que reportan

actividad hemisférica diferenciada hacia regiones frontales izquierdas (Hagen et al., 2014; Moll et al., 2002; Zakzanis et al., 2005) o derechas (Lie et al., 2006) en tareas de flexibilidad cognitiva; o los resultados de estudios con pacientes con lesiones frontales que advierten mayor dificultad en estas pruebas ante una lesión frontal lateralizada hacia el HI (Goldstein et al., 2004) o el HD (Davidson et al., 2008). Por lo tanto, los hallazgos indican que ambos hemisferios contribuyen a la ejecución de tareas de flexibilidad cognitiva aunque de manera diferente para alcanzar un mismo objetivo, como se ha señalado en otros estudios de neuroimagen (Aron, Robbins et al., 2004; Konishi et al., 2002).

Llama la atención el hecho de que en el presente estudio la ejecución en el WCST no difirió entre ninguno de los grupos; es decir, el desempeño de las personas con gliomas frontales fue análogo al del grupo control. De manera similar, Davidson et al. (2008) no encontraron diferencias significativas entre un grupo de pacientes con resección de tumores frontales en el hemisferio derecho y personas sanas, ni correlaciones entre los puntajes y la lesión cerebral. De hecho, un desempeño exitoso en esta prueba, así como en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas, también depende de otras habilidades cognitivas aparte de la flexibilidad cognitiva, como la inhibición, formación de estrategias y memoria de trabajo. Existen estudios (Anderson, Damasio, Jones y Tranel, 1991) que han cuestionado la sensibilidad del WCST ante lesiones cerebrales frontales o ante disfunción frontal, ya que no se han encontrado diferencias entre los pacientes con afecciones frontales y el grupo control. Otras críticas giran entorno a que hay algunos participantes que buscan diferentes formas de emparejar las cartas que las que se requieren en la tarea, a veces de manera más compleja, por ejemplo, hay algunos que buscan que coincidan dos características de las tarjetas. No obstante, a partir del presente estudio no se podría concluir lo mismo debido a que se trata de pacientes. De igual manera, existe una vasta literatura que sustenta la sensibilidad de esta prueba ante lesiones frontales (Fuster, 2008; Kolb y Whishaw, 2008; Kreutzer et al., 2011; Miller y Cummings, 2007; Portellano, 2005; Zillmer et al., 2008).

En el presente estudio se observó que los dos grupos de pacientes cometieron significativamente más errores de “fuera de tiempo” que el grupo control en la prueba Torre de Londres. Este instrumento evalúa la capacidad de planificación y requiere de la habilidad para realizar sub-

pasos con el propósito de lograr un objetivo en el menor tiempo posible de acuerdo a las instrucciones establecidas. Este hallazgo coincide con lo señalado por Fuster (2008), quien advierte que las personas con lesiones en la CPF requieren más tiempo para realizar tareas nuevas y demandantes. Del mismo modo, coincide con los resultados reportados por Sanz Cortés et al. (2011) y Owen et al. (1990). En estos dos últimos estudios se encontraron diferencias entre los pacientes y el grupo control, aunque Owen et al. (1990) también reportó diferencias en la cantidad de movimientos realizados, además de un enlentecimiento de los pacientes en la ejecución. En estos estudios tampoco se observaron diferencias en las tareas de planificación en función de la lateralización de la lesión. En contraste, los hallazgos del presente estudio no coinciden con los de IRMf que apelan por una actividad frontal diferenciada, ya sea hacia el hemisferio izquierdo (Morris et al., 1993; Shallice, 1982), o hacia el derecho (Newman et al., 2009; Van Den Heuvel et al., 2003). Tampoco coinciden con un estudio en el que los pacientes con lesiones en la CPF derecha tuvieron una menor exactitud en los procesos de planificación que el grupo con lesión en la CPF izquierda (Morris et al., 1997).

Por lo tanto, los hallazgos del presente estudio sugieren que el hemisferio izquierdo juega un rol importante en los procesos de velocidad de procesamiento o lectura automática y control inhibitorio, mientras que el hemisferio derecho es relevante para mantener los procesos de atención visual. Mientras que las funciones ejecutivas de orden superior como la planificación dependen de la integridad de ambos hemisferios para un funcionamiento eficiente.

Del mismo modo, es posible concluir que los pacientes con tumores frontales puntúan más bajo en tareas que miden FE (ToL, TMT y Stroop) en comparación con personas sanas, exceptuando en el WCST. Los resultados significativos se observaron en variables que implican velocidad de procesamiento, por ejemplo, los pacientes con diagnóstico de glioma frontal cometen más errores “fuera de tiempo” en la ToL y se observa un enlentecimiento en el Stroop. Las fallas en otros procesos cognitivos podrían estar acentuadas por la disminución en la velocidad de procesamiento. Fuster (2008) también describió que las personas con lesiones en la CPF requieren más tiempo para realizar tareas nuevas y demandantes.

La disminución de la velocidad de procesamiento podría estar asociada a síntomas neurológicos generalizados que surgen a partir del edema cerebral y al aumento de la PIC (Alomar, 2010; García Ramos et al., 2008; Tucha et al., 2000). De hecho, las células cancerígenas son poco responsables de los límites y se infiltran en el tejido cerebral sano, generando cambios en el flujo de neurotransmisores y nutrientes, lo que interfiere en la respuesta neuronal de áreas circundantes (Kreutzer et al., 2011; Taphoorn y Klein, 2004). De igual manera, cabe resaltar que las FE no se delimitan al funcionamiento de la CPF, sino que dependen de la integridad funcional de una amplia red cortical que implica diferentes regiones de todo el cerebro (Fuster, 2008; Miller y Cummings, 2007). Además, como aclaran Zakzanis et al. (2005), el perfil neuropsicológico de cada paciente es complicado, incluyendo más de un solo déficit funcional y las alteraciones cognitivas pueden oscurecerse por medidas de compensación adoptadas por el paciente.

La comparación de FE del grupo de pacientes con glioma frontal en el HD con respecto al grupo de pacientes con glioma frontal en el HI, equivalentes ambos grupos en edad, escolaridad, desempeño cognitivo, sexo, lateralidad, depresión y ansiedad, no demostró ninguna diferencia significativa. Lo anterior indica que ambos hemisferios son importantes para el funcionamiento ejecutivo. Una explicación alternativa de los hallazgos observados puede ser que las alteraciones que surgen a partir de la lesión sean compensadas con el reclutamiento de regiones cerebrales circundantes o en el hemisferio opuesto por medio de procesos de plasticidad cerebral (Miller y Cohen, 2001; Stuss et al., 2000; Taphoorn y Klein, 2004).

Los resultados del presente estudio no permiten confirmar la teoría del “continuum novedad-rutina” de Podell et al. (2001) sobre las diferencias hemisféricas. De acuerdo a estos autores, el HD es crítico para el procesamiento de situaciones cognitivas nuevas, mientras que el HI es relevante para el procesamiento basado en representaciones pre-existentes. En el presente estudio ninguna de las tareas era conocida para los participantes, por lo que representaba una situación cognitiva nueva. Para que se confirmase la teoría, los pacientes con glioma frontal en el HD deberían de haber tenido un desempeño más bajo en las tareas.

8.2. Relación entre el volumen de la lesión y las funciones ejecutivas

De acuerdo al último objetivo se confirmó que el volumen de la lesión que surge a partir de los gliomas frontales es capaz de influir negativamente en el funcionamiento ejecutivo. Los resultados mostraron que existe una relación directamente proporcional entre el volumen de la lesión y el tiempo necesario para realizar una tarea de planificación (Tiempo de ejecución, Tiempo total y Error “fuera de tiempo” en la ToL) y la cantidad de Errores tipo I cometidos, los cuales se refieren a mover más de una bola a la vez. El estudio también reveló una asociación inversamente proporcional entre el tamaño de la lesión y las tres condiciones de la prueba que evalúa control inhibitorio (Test de Palabras y Colores de Stroop). En cuanto a la flexibilidad cognitiva, se evidenció una relación positiva entre el volumen de la lesión y la cantidad de errores en el TMT-A y el tiempo necesario para completar el TMT-B, es decir, que conforme aumenta el tamaño de la lesión, disminuye la velocidad de procesamiento en tareas que demandan el ajuste de esquemas de comportamiento en función de las exigencias del contexto. El volumen de la lesión se relacionó negativamente con la capacidad de aprendizaje en el WCST (“Aprender a aprender”). Este puntaje refleja el promedio de los cambios en eficacia conceptual del participante a través de las diversas etapas de la tarea (Heaton et al., 2001), es decir, es un promedio de los intentos necesarios y errores cometidos para completar las categorías a lo largo de la prueba. Los resultados indican que conforme aumenta la lesión, a los pacientes se les dificulta más encontrar el patrón de categorización a lo largo de la prueba.

Por lo tanto, los resultados demostraron que la ejecución en tales variables se ve afectada conforme incrementa el volumen de la lesión. La relación identificada entre el volumen de la lesión y las FE coincide con reportes que demuestran que existe una asociación entre el aumento de la masa tumoral y el funcionamiento cognitivo y la sintomatología. Esto se debe a que el incremento gradual del tumor perjudica a las estructuras adyacentes comprimiéndolas y provocando cambios en el tejido neuronal, lo que provoca alteraciones cognitivas y aumento de síntomas (Alomar, 2010; Louis et al., 2007; Rembao Bojórquez, 2008).

9. CONCLUSIONES

- Los pacientes con glioma frontal izquierdo tuvieron un menor desempeño que el grupo control en las pruebas que evalúan velocidad de procesamiento y control inhibitorio. Esto se observó en la disminución de la cantidad de elementos dados por tiempo en el Test de Palabras y Colores de Stroop.
- Los pacientes con glioma frontal derecho cometieron más errores al realizar tareas de secuenciación que las personas sanas, esto se observó en la ejecución de los participantes en la primera parte del *Trail Making Test*.
- Los pacientes con glioma frontal, independientemente del hemisferio dañado, se desempeñaron más pobremente en tareas de planificación, como lo demuestra su ejecución en la prueba Torre de Londres.
- No se evidenció ninguna diferencia significativa en la ejecución de las pruebas que evalúan las FE entre los pacientes con glioma frontal izquierdo y los pacientes con glioma frontal derecho, lo que sugiere que el procesamiento ejecutivo se ve afectado ante una lesión frontal, independientemente del hemisferio dañado.
- Los defectos en el desempeño en las pruebas neuropsicológicas que evalúan las FE se correlacionó significativamente con el incremento del volumen de la lesión.
- Las dificultades que presentan los pacientes con tumores cerebrales en la vida cotidiana y las observaciones de los familiares son la clave del trabajo neuropsicológico. No sólo son la base para una mejor descripción y comprensión del funcionamiento y organización cerebral y de las alteraciones que surgen a partir de una lesión, sino que abren las puertas para establecer proyectos de rehabilitación enfocados a las necesidades individuales de esta población. El presente trabajo demuestra la necesidad de realizar investigación sobre la evaluación y rehabilitación neuropsicológica integral en pacientes con esta neuropatología.

10.LIMITACIONES Y SUGERENCIAS

Una de las limitaciones del presente trabajo es el número de pacientes que se incluyeron en el estudio. La muestra fue pequeña debido a los criterios de inclusión y al diagnóstico etiológico tan delimitado. Es decir, se buscó que los grupos no difirieran en edad, escolaridad, o padecimientos concomitantes. Sin embargo, es necesario ampliar el tamaño de la muestra en futuras investigaciones para corroborar los hallazgos. Asimismo, los participantes tenían entre 31 a 60 años de edad. Ya que este factor se relaciona significativamente con los procesos cognitivos y con la propuesta de aminorar la variabilidad en la ejecución, se sugiere delimitar el rango de edad en futuros estudios.

Una siguiente limitante es la heterogeneidad de las regiones frontales invadidas por el glioma. Sería aconsejable que en próximas investigaciones se tome en cuenta la zona del lóbulo frontal que está afectada, lo cual permitiría un análisis más detallado, ya que, como lo indica la literatura sobre los síndromes prefrontales, no es lo mismo presentar una lesión en la CPFDL, en la CFM o en la COF. En conjunto con los estudios de IRM se podrían realizar las evaluaciones neuropsicológicas en diferentes tiempos, lo cual permitiría analizar la evolución y la naturaleza de los cambios cognitivos y conductuales en este tipo de pacientes. De igual manera, valdría la pena incluir un grupo de pacientes con gliomas en otras regiones cerebrales con el fin de comparar las alteraciones que surgen en el funcionamiento ejecutivo ante esta neuropatología, ya que, como se ha reportado, las FE implican una red cortical distribuida por diversas zonas cerebrales.

Se propone que en siguientes investigaciones se tomen en cuenta los medicamentos que consumen los pacientes en el momento de la evaluación, ya que representa un factor que puede alterar las funciones mentales y disminuir la velocidad de procesamiento.

11. REFERENCIAS

- Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (2006). *Neuroanatomía Funcional: Texto y Atlas* (2a. ed.). D.F., México: McGraw Hill.
- Alomar, S. A. (2010). Clinical manifestation of central nervous system tumor. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 27(2), 97–104. doi:10.1053/j.semmdp.2010.06.001
- American Brain Tumor Association. (2010). *Brain Tumor Primer: A Comprehensive Introduction to Brain Tumors* (9a. ed.). Des Plaines: American Brain Tumor Association.
- Anderson, S. W., Damasio, H., Jones, R. D., & Tranel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 909–922.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115–116. doi:10.1038/nn1003
- Aron, A. R., Monsell, S., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2004). A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex. *Brain*, 127(7), 1561–1573. doi:10.1093/brain/awh169
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170–177. doi:10.1016/j.tics.2004.02.010
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. doi:10.1038/nrn1201

- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. J., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: A PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, *34*(6), 515–526. doi:10.1016/0028-3932(95)00133-6
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II* (2a. ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex*, *11*(9), 825–836. doi:10.1093/cercor/11.9.825
- Burgess, P. W., Veitch, E., De Lacy Costello, A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, *38*(6), 848–863. doi:10.1016/S0028-3932(99)00134-7
- Cajaraville, G., Carreras, M. J., Massó, J., & Tamés, M. J. (2002). Oncología. In M. C. Gamundi Planas (Ed.), *Farmacia Hospitalaria, Tomo II* (3a. ed., pp. 1171–1226). Madrid, España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(2), 201–216. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010
- Chico-Ponce de León, F. (2009). Historia de la cirugía de cráneo, de los tumores cerebrales y de la epilepsia en México. *Neurocirugía*, *20*, 388–399.
- Climent-Martínez, G., Luna-Lario, P., Bombín-González, I., Cifuentes-Rodríguez, A., Tirapu-Ustárroz, J., & Díaz-Orueta, U. (2014). Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas mediante realidad virtual. *Revista de Neurología*, *58*(10), 465–475.
- Correa, Á. (2009). Nuevas formas de mirar al cerebro. *Ciencia Cognitiva: Revista Electrónica de Divulgación*, *3*(3), 65–67.

- Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2007). Conceptual and Clinical Aspects of the Frontal Lobes. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders* (2a. ed., pp. 12–21). New York, NY: The Guilford Press.
- Davidson, P. S. R., Gao, F. Q., Mason, W. P., Winocur, G., & Anderson, N. D. (2008). Verbal fluency, Trail Making, and Wisconsin Card Sorting Test performance following right frontal lobe tumor resection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(1), 18–32. doi:10.1080/13803390601161166
- De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, *14*(1), 41–49. doi:10.1016/S0010-9452(78)80006-9
- De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962). The Token Test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, *85*, 665–678.
- Demakis, G. J. (2003). A Meta-Analytic Review of the Sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to Frontal and Lateralized Frontal Brain Damage. *Neuropsychology*, *17*(2), 255–264. doi:10.1037/0894-4105.17.2.255
- Demakis, G. J. (2004). Frontal Lobe Damage and Tests of Executive Processing: A Meta-Analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail-Making Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(3), 441–450. doi:10.1080/13803390490510149
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., & Von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and stroop studies. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 22–34. doi:10.1002/hbm.20127
- Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., & Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology*, *14*(5), 1–49. doi:10.1093/neuonc/nos218
- Domínguez Boada, L. (2004). Principios Generales de Carcinogénesis: Carcinogénesis Química y Hormonal. *Biocáncer*, *1*, 1–9.

- Efird, J. (2011). Epidemiology of Glioma. In A. Ghosh (Ed.), *Glioma - Exploring Its Biology and Practical Relevance* (1a. ed., p. 486). Rijeka, Croacia: InTech. doi:10.5772/880
- Elliot, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49–59.
- Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17–28. doi:10.1016/0028-3932(93)90077-D
- Estévez-González, A. (1992). Lateralidad y asimetría funcional cerebral: Fundamentos. *Revista De Logopedia, Foniatría Y Audiología*, 12(3), 138–151.
- Fernández, A. L., Marino, J. C., & Alderete, A. M. (2002). Estandarización y validez conceptual del test del trazo en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina*, 27(2), 83–88.
- Foguet Boreu, Q., & Coll de Tuero, G. (2002). Proptosis ocular: a propósito de un caso. *Medifam*, 12(1), 66–70.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-Mental State”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. doi:0022-3956(75)90026-6 [pii]
- Fox, S. W., Mitchell, S. A., & Booth-Jones, M. (2006). Cognitive impairment in patients with brain tumors: Assessment and intervention in the clinic setting. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 10(2), 169–176. doi:10.1188/06.CJON.169-176
- Fuster, J. M. (2008). *The Prefrontal Cortex* (4a. ed.). China: Academic Press.
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 8301–8306. doi:10.1073/pnas.96.14.8301

- García Ramos, G., Orozco Narváez, A., Padilla Aranda, H. J., & Estañol Vidal, B. (2008). Manifestaciones clínicas de tumores cerebrales. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 185–199). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.
- García-Navarrete Salinas, R. A., & Briceño González, E. (2008). Quimioterapia de tumores cerebrales. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 243–260). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.
- Gehring, W. J., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal – cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience*, 3(5), 516–520.
- Geschwind, D. H., & Iacoboni, M. (2007). Structural and Functional Asymmetries of the Human Frontal Lobes. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders* (2a. ed., pp. 68–91). New York, NY: The Guilford Press.
- Golden, C. J. (2001). *Stroop. Test de Colores y Palabras* (3a. ed.). Madrid, España: TEA Ediciones.
- Goldstein, B., Obrzut, J. E., John, C., Ledakis, G., & Armstrong, C. L. (2004). The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Brain and Cognition*, 54(2), 110–116. doi:10.1016/S0278-2626(03)00269-0
- Hagen, K., Ehlis, A.-C., Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Dresler, T., Mueller, L. D., ... Metzger, F. G. (2014). Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *NeuroImage*, 85, 583–591. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.014
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313–1319. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.109
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtis, G. (2001). *WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin* (2a. ed.). Madrid, España: TEA Ediciones.

- Hinojosa Gómez, J. (2008). Radioterapia de tumores del sistema nervioso central. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 261–286). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de Neurología*, 39(2), 178–182.
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26–31.
- Kaye, A. H., & Laws, E. R. (2012). *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach* (3a. ed.). Elsevier Ltd.
- Kolb, B., & Wishaw, I. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (5a. ed.). Worth Publishers.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2008). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (6a. ed.). USA: Worth Publishers.
- Konishi, S., Hayashi, T., Uchida, I., Kikyo, H., Takahashi, E., & Miyashita, Y. (2002). Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(11), 7803–7808. doi:10.1073/pnas.122644899
- Kreutzer, J. S., DeLuca, J., & Caplan, B. (Eds.). (2011). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York. doi:10.1007/978-0-387-79948-3
- Laird, A. R., McMillan, K. M., Lancaster, J. L., Kochunov, P., Turkeltaub, P. E., Pardo, J. V., & Fox, P. T. (2005). A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop Task. *Human Brain Mapping*, 25(1), 6–21. doi:10.1002/hbm.20129
- León-Carrión, J. (1995). *Manual de Neuropsicología Humana*. Madrid, España: Siglo XXI.

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychology Assessment* (4a. ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Lie, C.-H., Specht, K., Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2006). Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *NeuroImage*, *30*(3), 1038–1049. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.031
- Lohmann, H., Ringelstein, E. B., & Knecht, S. (2006). Functional transcranial Doppler sonography. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, *21*, 251–260. doi:10.1159/000092437
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., ... Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, *114*(2), 97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
- Luria, A. R. (1980). *Higher Cortical Functions in Man* (2a. ed.). New York, NY: Basic Books. doi:10.1007/978-1-4615-8579-4
- Mennel, H. D., Gjerris, F., Lumenta, C. B., Gumprecht, H., Krammer, M. J., Westphal, M., ... Mooij, J. J. A. (2010). Brain Tumors. In C. B. Lumenta, C. Di Rocco, J. Haase, & J. J. A. Mooij (Eds.), *Neurosurgery* (pp. 61–180). Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-540-79565-0
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (Eds.). (2007). *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders* (2a. ed.). New York, NY: The Guilford Press.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167–202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734

- Moll, J., De Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: An fMRI study of the Trail Making Test. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, *60*(4), 900–905. doi:10.1590/S0004-282X2002000600002
- Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M., & Toone, B. K. (1993). Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia*, *31*(12), 1367–1378. doi:10.1016/0920-9964(93)90454-Q
- Morris, R. G., Miotto, E. C., Feigenbaum, J. D., Bullock, P., & Polkey, C. E. (1997). Planning ability after frontal and temporal lobe lesions in humans: The effects of selection equivocation and working memory load. *Cognitive Neuropsychology*, *14*(7), 1007–1027. doi:10.1080/026432997381330
- Müller, L. D., Guhn, A., Zeller, J. B. M., Biehl, S. C., Dresler, T., Hahn, T., ... Herrmann, M. J. (2014). Neural correlates of a standardized version of the Trail Making Test in young and elderly adults: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia*, *56*(1), 271–279. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.019
- Newman, S. D., Greco, J. A., & Lee, D. (2009). An fMRI study of the Tower of London: A look at problem structure differences. *Brain Research*, *1286*, 123–132. doi:10.1016/j.brainres.2009.06.031
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & van Huijzen, C. (2008). *The Human Central Nervous System*. (4a., Ed.). Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg.
- Ocklenburg, S., Güntürkün, O., & Beste, C. (2011). Lateralized neural mechanisms underlying the modulation of response inhibition processes. *NeuroImage*, *55*(4), 1771–1778. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.035
- Ocklenburg, S., Güntürkün, O., & Beste, C. (2012). Hemispheric asymmetries and cognitive flexibility: An ERP and sLORETA study. *Brain and Cognition*, *78*(2), 148–155. doi:10.1016/j.bandc.2011.11.001

- Ocklenburg, S., Hirnstein, M., Beste, C., & Güntürkün, O. (2014). Lateralization and cognitive systems. *Frontiers in Psychology*, *5*, 1–3. doi:10.3389/fpsyg.2014.01143
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *28*(10), 1021–1034. doi:10.1016/0028-3932(90)90137-D
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(1), 256–259. doi:10.1073/pnas.87.1.256
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, *21*(35), 73–89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525.The
- Podell, K., Lovell, M., & Goldberg, E. (2001). Lateralization of Frontal Lobe Functions. In S. P. Salloway, P. F. Malloy, & J. D. Duffy (Eds.), *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness* (1a. ed., p. 264). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. Madrid, España: McGraw Hill.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test As an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271–276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271
- Rembao Bojórquez, D. (2008). Clasificación de los tumores cerebrales. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 43–53). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., & Páez, F. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: Propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, *18*, 211–217.

- Roca, M., Parr, A., Thompson, R., Woolgar, A., Torralva, T., Antoun, N., ... Duncan, J. (2010). Executive function and fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Brain*, *133*(1), 234–247. doi:10.1093/brain/awp269
- Roelofs, A., van Turenout, M., & Coles, M. G. H. (2006). Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13884–13889. doi:10.1073/pnas.0606265103
- Sanz Cortés, A., Olivares Crespo, M. E., & Barcia Albacar, J. A. (2011). Aspectos Neuropsicológicos en Pacientes Diagnosticados de Tumores Cerebrales. *Clínica Y Salud*, *22*(2), 139–155.
- Schuepbach, D., Hell, D., & Baumgartner, R. W. (2005). Lateralization of cerebral hemodynamics during Wisconsin Card Sorting Test: A functional transcranial Doppler sonography study. *Clinical Neurophysiology*, *116*(5), 1041–1048. doi:10.1016/j.clinph.2004.12.014
- Schwartzbaum, J. A., Fisher, J. L., Aldape, K. D., & Wrensch, M. (2006). Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature Clinical Practice. Neurology*, *2*(9), 494–503. doi:10.1038/ncpneuro0289
- Shallice, T. (1982). Specific Impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B*, *29*, 199–209.
- Stark-Vance, V., & Dubay, M. L. (2011). *100 Questions & Answers about Brain Tumors* (2a. ed.). Massachusetts, EUA: Jones and Bartlett Publishers.
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the Frontal Lobes: Relation to Executive Functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(5), 759–765. doi:10.1017/S1355617711000695
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Floden, D., Binns, M. A., Levine, B., McIntosh, A. R., ... Hevenor, S. J. (2002). Fractionation and Localization of Distinct Frontal Lobe Processes:

- Evidence from Focal Lesions in Humans. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (1a. ed., pp. 392–407). New York, USA: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D., & Izukawa, D. (2001). The Trail Making Test: A study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, *13*(2), 230–239. doi:10.1037/1040-3590.13.2.230
- Stuss, D. T., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B., & Katz, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: Dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, *39*, 771–786.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., ... Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: Effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, *38*(4), 388–402. doi:10.1016/S0028-3932(99)00093-7
- Swick, D., & Turken, A. U. (2002). Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(25), 16354–16359.
- Taphoorn, M. J. B., & Klein, M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurology*, *3*, 159–168.
- Tirado Gómez, L. L., Vela Rodríguez, B. E., & Mohar Betancourt, A. (2008). Epidemiología de los tumores cerebrales. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 55–67). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.
- Tirapu-Ustárroz, J. (2007). La evaluación neuropsicológica. *Intervención Psicosocial*, *16*(2), 189–211.
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Verdejo-García, A., & Ríos-Lago, M. (2012). Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. In J. Tirapu Ustárroz, A. García Molina, M. Ríos Lago, & A. Ardila Ardila (Eds.), *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp. 89–120). Barcelona, España: Viguera.

- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34(7), 673–685.
- Tucha, O., Smely, C., Preier, M., & Lange, K. (2000). Cognitive Deficits before Treatment among Patients with Brain Tumors. *Neurosurgery*, 47(2), 324–334.
- Ullán Serrano, J. (2008). Bases Anatómicas, Desarrollo del Cerebro y Blancos Celulares de Transformación Neoplásica. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 17 – 42). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.
- Van Den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H. C., Van Dyck, R., & Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity: A parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *NeuroImage*, 18(2), 367–374. doi:10.1016/S1053-8119(02)00010-1
- Verreyt, N., Nys, G. M. S., Santens, P., & Vingerhoets, G. (2011). Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson’s disease. a review. *Neuropsychology Review*, 21(4), 405–424. doi:10.1007/s11065-011-9182-x
- Waxman, S. G. (2011). *Neuroanatomía Clínica* (26a. ed.). México: McGraw Hill Interamericana.
- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43(13), 1878–1886. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013
- Zillmer, E. A., Spiers, M. V, & Culbertson, W. C. (2008). *Principles of Neuropsychology* (2a. ed.). EUA: Thomson Wadsworth Publishers.
- Zínsen Sierra, J. W. (2008). Abordaje terapéutico de tumores cerebrales. In M. L. Aguirre Cruz & J. Sotelo Morales (Eds.), *Tumores Cerebrales* (1a. ed., pp. 239–241). D.F., México: Editorial Médica Panamericana.

12. ANEXOS

12.1. Ficha de identificación

Nombre: _____

Registro: _____

Sexo: F () M ()

Lateralidad: D () Z ()

Escolaridad: _____ Edad: _____

F.Nac.: _____

Diagnóstico: _____

Grado: _____

Volumen: _____

HEMISFERIO AFECTADO: I () D ()

Carta de consentimiento: Sí () No ()

PRUEBAS DE SELECCIÓN

MiniMental: _____ (mín. 24 puntos)

BDepreI: _____ (máx. 20 puntos)

BAnsiI: _____

TokenTest: _____

Funciones Ejecutivas

TMT ()

Stroop ()

ToL ()

Wisconsin ()

12.2. Carta de consentimiento informado para pacientes



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTES

TÍTULO DEL PROTOCOLO: “COMPARACIÓN HEMISFÉRICA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN PACIENTES CON GLIOMAS FRONTALES”

Investigador principal: Dr. Sergio Moreno Jiménez (Radioneurocirujano), Lya Katarina Paas Oliveros (pasante en psicología), Psic. Erika Aguilar Castañeda (Psicóloga)

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizará una **evaluación clínica neuropsicológica**. Antes de decidir si usted desea participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y tome su tiempo para hacer todas las preguntas que desee. Esto explica el estudio y lo que se espera que usted haga durante el mismo.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte del mismo. El tratamiento y la actitud de su doctor hacia usted no se verán afectados en el caso de decidir que no desea formar parte de este estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho. Usted también podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee, aún cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

PARTICIPANTES

En este estudio sólo podrán participar, como pacientes, aquellas personas que cumplan con lo siguiente:

- Lesión frontal estructural (tumor frontal de localización intraaxial)
- Estudio de neuroimagen compatible con el diagnóstico
- Firma de consentimiento informado
- Mini-Mental State Examination con un puntaje igual o mayor a 24 puntos

En este estudio NO podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de exclusión:

- Presencia de alguna patología neurológica o psiquiátrica diferente a la requerida por los criterios de inclusión
- Presencia de depresión, de acuerdo a la escala utilizada para este estudio

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de la investigación será realizar un análisis neuropsicológico de las funciones ejecutivas en un grupo de pacientes adultos con diagnóstico de glioma frontal. Se llevará a cabo una comparación hemisférica de dichas funciones y se incluirá a un grupo control pareado por características sociodemográfica como punto de comparación.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de que existe consenso en que los lóbulos frontales son esenciales para las funciones ejecutivas, aún se desconoce si éstas dependen primordialmente de uno de los hemisferios de las regiones frontales o, por el contrario, dependen de ambos hemisferios de manera indistinta.

El estudio constituye una valiosa oportunidad para examinar si estas funciones se encuentran lateralizadas o no, y si lo están, determinar la asimetría funcional, lo cual podría mejorar las alternativas de intervención terapéutica.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Se realizará una evaluación neuropsicológica en una **sesión única** con una duración máxima de 2 horas. En primer instancia, se llevará a cabo una entrevista, en la que se registrarán los datos clínicos del paciente. En caso de aceptar participar en el estudio se le darán dos cuestionarios de depresión y ansiedad autoaplicables que no le llevarán más de 5 minutos en contestar y se le aplicará un test de tamizaje (Mini-Mental State Examination). A continuación se aplicarán los siguientes instrumentos neuropsicológicos: Token Test, Trail Making Test, Stroop Test, Wisconsin Card Sorting Test y Torre de Londres.

COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio no cuenta con financiamiento externo. Usted **NO** realizará gasto alguno por la valoración neuropsicológica, ni recibirá pago por su participación.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Obtener un diagnóstico más completo en relación a la repercusión que tienen los tumores frontales en las funciones ejecutivas previo al tratamiento quirúrgico. Asimismo, los datos obtenidos serán tratados grupalmente para realizar una comparación hemisférica de las funciones ejecutivas.

RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO

Al tratarse de una evaluación clínica que no utiliza procedimientos invasivos, **NO** están previstos riesgos o inconveniencias inminentes.

En caso de experimentar cansancio o estrés durante la evaluación, usted solicitar un breve receso al terminar la prueba que se esté llevando a cabo.

CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Sin embargo, serán examinados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación y/o quienes sean nombradas para su análisis.

Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar sus datos personales e identidad, salvo que dicha información sea requerida oficialmente por alguna autoridad mexicana o del extranjero.

INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

En caso de tener alguna duda o comentario relacionado con el proyecto, favor de contactar al investigador responsable: Lya Katarina Paas Oliveros, en la Unidad de Cognición y Conducta, Ext.: **1016 o 1017**, e-mail: lya.paas@gmail.com

Si desea información respecto a sus derechos como participante de este estudio, o discutir posibles lesiones como consecuencia de este estudio, puede comunicarse con el Dr. Antonio Torres Ruiz a los teléfonos: 56063822, Ext.: 5027.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el presente estudio. Estoy enterado(a) de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los

datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

Recibo copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____	_____	_____
Nombre del participante	Firma	Fecha

_____	_____	_____
Testigo	Firma	Fecha

12.3. Carta de consentimiento informado para participantes control



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPANTES CONTROL

TÍTULO DEL PROTOCOLO: “COMPARACIÓN HEMISFÉRICA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN PACIENTES CON GLIOMAS FRONTALES”

Investigador principal: Dr. Sergio Moreno Jiménez (Radioneurocirujano), Lya Katarina Paas Oliveros (pasante en psicología), Psic. Erika Aguilar Castañeda (Psicóloga)

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizará una **evaluación clínica neuropsicológica**. Antes de decidir si usted desea participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y tome su tiempo para hacer todas las preguntas que desee. Esto explica el estudio y lo que se espera que usted haga durante el mismo.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte del mismo. El tratamiento y la actitud de su doctor hacia usted no se verán afectados en el caso de decidir que no desea formar parte de este estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho. Usted también podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee, aún cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

PARTICIPANTES

En este estudio sólo podrán participar, como participantes control sanos, aquellas personas que cumplan con lo siguiente:

- Firma de consentimiento informado
- Mini-Mental State Examination con un puntaje igual o mayor a 24 puntos

En este estudio NO podrán participar los participantes que cumplan con los criterios de exclusión:

- Presencia de alguna patología neurológica o psiquiátrica diferente a la requerida por los criterios de inclusión
- Presencia de depresión, de acuerdo a la escala utilizada para este estudio

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de la investigación será realizar un análisis neuropsicológico de las funciones ejecutivas en un grupo de pacientes adultos con diagnóstico de glioma frontal. Se llevará a cabo una comparación hemisférica de dichas funciones y se incluirá a un grupo control pareado por características sociodemográfica como punto de comparación.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de que existe consenso en que los lóbulos frontales son esenciales para las funciones ejecutivas, aún se desconoce si éstas dependen primordialmente de uno de los hemisferios de las regiones frontales o, por el contrario, dependen de ambos hemisferios de manera indistinta.

El estudio constituye una valiosa oportunidad para examinar si estas funciones se encuentran lateralizadas o no, y si lo están, determinar la asimetría funcional, lo cual podría mejorar las alternativas de intervención terapéutica.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Se realizará una evaluación neuropsicológica en una **sesión única** con una duración máxima de 2 horas.

En primer instancia, se llevará a cabo una entrevista, en la que se registrarán los datos clínicos del participante. En caso de aceptar participar en el estudio se le darán dos cuestionarios de depresión y ansiedad autoaplicables que no le llevarán más de 5 minutos en contestar y se le aplicará un test de tamizaje (Mini-Mental State Examination).

A continuación se aplicarán los siguientes instrumentos neuropsicológicos: Token Test, Trail Making Test, Stroop Test, Wisconsin Card Sorting Test y Torre de Londres.

COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio no cuenta con financiamiento externo. Usted **NO** realizará gasto alguno por la valoración neuropsicológica, ni recibirá pago por su participación.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

No existe un beneficio directo sobre los participantes control; los datos obtenidos serán tratados grupalmente para realizar una comparación hemisférica de las funciones ejecutivas.

RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO

Al tratarse de una evaluación clínica que no utiliza procedimientos invasivos, **NO** están previstos riesgos o inconveniencias inminentes.

En caso de experimentar cansancio o estrés durante la evaluación, usted solicitar un breve receso al terminar la prueba que se esté llevando a cabo.

CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Sin embargo, serán examinados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación y/o quienes sean nombradas para su análisis.

Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar sus datos personales e identidad, salvo que dicha información sea requerida oficialmente por alguna autoridad mexicana o del extranjero.

INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

En caso de tener alguna duda o comentario relacionado con el proyecto, favor de contactar al investigador responsable: Lya Katarina Paas Oliveros, en la Unidad de Cognición y Conducta, Ext.: **1016 o 1017**, e-mail: lya.paas@gmail.com

Si desea información respecto a sus derechos como participante de este estudio, o discutir posibles lesiones como consecuencia de este estudio, puede comunicarse con el Dr. Antonio Torres Ruiz a los teléfonos: 56063822, Ext.: 5027.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el presente estudio. Estoy enterado(a) de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

Recibo copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____ Nombre del participante	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Testigo	_____ Firma	_____ Fecha

12.4. Abreviaturas

ACA	Arteria cerebral anterior
ACM	Arteria cerebral media
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMS	Área motora suplementaria
BAI	Inventario de Ansiedad de Beck
BDI	Inventario de Depresión de Beck
BOLD	Señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (<i>Blood oxygen level dependent</i>)
CCA	Corteza cingular anterior
CFM	Corteza frontomedial
CFI	Corteza frontal inferior
COF	Corteza orbitofrontal
CPF	Corteza prefrontal
CPI	Corteza parietal inferior
CPFDL	Corteza prefrontal dorsolateral
CPFVL	Corteza prefrontal ventrolateral
<i>DE</i>	Desviación estándar
EVC	Evento vascular cerebral
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
FSCr	Flujo sanguíneo cerebral regional
fNIRS	Espectroscopía por luz cercana al infrarrojo (<i>Functional near-infrared spectroscopy</i>)
fTCD	Ecografía Doppler transcraneal funcional
GBM	Glioblastoma multiforme
Gy	Gray
HD	Hemisferio derecho
HI	Hemisferio izquierdo
IRM	Imagen por resonancia magnética
IRMf	Imagen por resonancia magnética funcional
<i>Mdn</i>	Mediana

MI	Corteza motora primaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIC	Presión intracraneal
PET	Tomografía por emisión de positrones
QT	Quimioterapia
RI	Rango Intercuartil
RT	Radioterapia
SAS	Sistema Atencional Supervisor
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
SRAA	Sistema reticular activador ascendente
SST	<i>Stop Signal Task</i>
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TMT	<i>Trail Making Test</i>
ToL	Torre de Londres
UV	Ultravioleta
WCST	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin