



**Universidad
Europea** VALENCIA

Máster Universitario en PSICOLOGÍA GENERAL SANITARIA

Trabajo Fin de Máster

**DÉFICITS Y SECUELAS NEUROPSICOLÓGICAS
EN PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: M^a Del Mar Cantón Neff

Tutor: Miguel Ángel Escrig Ayuso

Curso: 2º curso, 2022-2023

Convocatoria ordinaria: 14 de abril de 2023

RESUMEN

El meduloblastoma es un tumor maligno del sistema nervioso central más común en la edad pediátrica, representando el 25% de los tumores cerebrales infantiles, que tiene origen en las células embrionarias de la fosa posterior o cerebelo. La OMS lo clasifica como tumores de grado IV, debido a la agresividad biológica del tumor, presentando mal pronóstico. El objetivo del estudio es investigar los déficits y secuelas neuropsicológicas en niños/as y jóvenes adultos supervivientes afectados por el meduloblastoma. Para la presente revisión sistemática se ha utilizado el método PRISMA con tal de recopilar características de los estudios incluidos como datos demográficos, médicos y cognitivos en pacientes con meduloblastoma de 0 a 18 años en el momento de diagnóstico.

Los resultados de los estudios revisados indican que los pacientes con meduloblastoma tienen puntuaciones significativamente más bajas en el cociente intelectual en comparación con el grupo control. Se objetivan déficits en los procesos atencionales, velocidad de procesamiento, memoria visual y verbal, habilidades visoespaciales y visoconstructivas, motricidad fina, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal y fonética, memoria de trabajo, control cognitivo emocional y sintomatología ansiosa y depresiva. Otros factores de riesgo como son la edad de desarrollo, neurocirugía, hidrocefalia, dosis de radioterapia y tiempo desde el diagnóstico impactaron en el funcionamiento cognitivo global de sujetos con meduloblastoma.

Palabras clave: meduloblastoma, infancia, déficits neuropsicológicos, factores de riesgo.

ABSTRACT

Medulloblastoma is a malignant tumor of the central nervous system most common in pediatric age, representing 25% of childhood brain tumors, which originates in the embryonic cells of the posterior fossa or cerebellum. The WHO classifies it as grade IV tumors, due to the biological aggressiveness of the tumor, it presents a poor prognosis. The aim of the present study is to investigate neuropsychological deficits and sequelae in surviving children and young adults affected by medulloblastoma. For the present systematic review, the PRISMA method was used to collect characteristics of the included studies such as demographic, medical, and cognitive data in medulloblastoma patients aged 0 to 18 years at the time of diagnosis.

The results of the reviewed studies indicate that medulloblastoma patients have significantly lower IQ scores compared to the control group. Deficits in attentional processes, processing speed, visual and verbal memory, visuospatial and visoconstructive skills, fine motor skills, cognitive flexibility, verbal, and phonetic fluency, working memory, cognitive emotional control, and anxious and depressive symptomatology are observed. Other risk factors such as developmental age, neurosurgery, hydrocephalus, radiotherapy dose and time since diagnosis impacted the global cognitive functioning of subjects with medulloblastoma.

Keywords: medulloblastoma, childhood, neuropsychological deficits, risk factors.

ÍNDICE

CONFIRMACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DE FIN DE MÁSTER	1
RESUMEN.....	2
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. OBJETIVOS	7
2. MÉTODO	7
2.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	7
2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN	9
2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	9
2.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	10
2.5. CODIFICIACIÓN	11
3. RESULTADOS	11
3.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	11
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	13
3.3. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS.....	30
3.3.1. FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL Y/O DESARROLLO COGNITIVO GLOBAL 30	
3.3.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO	30
3.3.3. ATENCIÓN	31
3.3.4. MEMORIA	32
3.3.5. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS	32
3.3.6. LENGUAJE.....	33
3.3.7. FUNCIONES EJECUTIVAS	33
3.3.8. IDENTIFICACIÓN, CONTROL COGNITIVO EMOCIONAL Y PROBLEMAS CONDUCTUALES.....	34
3.3.9. EFECTOS DEL TRATAMIENTO EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO.....	35
3.3.10. EFECTOS DE LA EDAD EN EL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO SOBRE EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	36
3.3.11. EFECTOS DE FACTORES PERIOPERATORIOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	37
3.3.12. EFECTO DEL TIEMPO EN LOS RESULTADOS COGNITIVOS	37
4. DISCUSIÓN	38
4.1. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	38
4.2. IMPLICACIONES PARA LA PRACTICA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	39
4.3. LIMITACIONES DE LOS HALLAZGOS	39
5. REFERENCIAS	40

6. ANEXOS	49
6.1. ANEXO 1. TABLA 1: Primera búsqueda realizada en las bases de datos	49
6.2. ANEXO 2. TABLA 2: Segunda búsqueda realizada en las bases de datos	49
6.3. ANEXO 3. TABLA 4: Pendiente del modelo lineal de cada estudio	50

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 3: Características de los estudios incluidos</i>	14
<i>Tabla 1: Posibles cruces de elementos o componentes PICO en las diferentes bases de datos mediante búsqueda avanzada</i>	49
<i>Tabla 2: Posibles cruces de elementos o componentes PICO en las diferentes bases de datos mediante "MeSh Database"</i>	49
<i>Tabla 4: * Media=100, SD: 15</i>	50

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA</i>	13
---	----

1. INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma es un tumor maligno cerebral infratentorial, que tiene origen en las células embrionarias de la fosa posterior, más frecuente en la edad pediátrica. Se clasifica dentro de los tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central (CNS-PNET¹) debido a la histología común de los tumores, células neuroepiteliales poco diferenciadas, pero que tienen localizaciones diferentes y por ello reciben diferentes denominaciones: meduloblastoma (PNET-MB²), meduloepitelioma, ependimoblastoma, TNEP supratentorial (PNETs³) y tumor teratoide rabdoide atípico (ATRT⁴) (1). La localización más frecuente es en la fosa posterior, afectando principalmente al cerebelo, surgiendo en la línea media del vermis en un 80-90% de los niños o en los hemisferios cerebelosos y IV ventrículo, aunque esta última localización menos frecuente (1). La incidencia anual es de 6/1.000.000 de niños, un total de 450 casos de pacientes pediátricos aproximadamente, siendo los niños de 4 a 9 años los que tienen la incidencia más alta y con una mayor prevalencia en el sexo masculino (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica al meduloblastoma dentro de los tumores de grado IV de malignidad, debido al mal pronóstico que presentan por su rápida evolución, agresividad biológica, diseminación y recurrencia tumoral dentro de los dos primeros años. El meduloblastoma, frecuentemente, muestra diseminación fuera del sistema nervioso central como en los huesos, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y pulmones. La no diseminación o diseminación al diagnóstico, se estadifica siguiendo la clasificación del sistema de Chang: M0, ausencia de diseminación o ausencia de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo, espacio subaracnoideo o fuera del sistema nervioso central, y M1-M4, con diseminación en el líquido cefalorraquídeo, espacio subaracnoideo o fuera del sistema nervioso central (3). Los factores de mal pronóstico son: menor de 3 años, metástasis, volumen tumoral significativo después de la cirugía y recurrencia del tumor, notable causa de muerte de los pacientes con meduloblastoma (4, 5). Los pacientes se pueden dividir en dos grupos, según la estrategia terapéutica, riesgo estándar y riesgo alto: riesgo estándar cuando los pacientes son mayores de 3 años, sin diseminación metastásica en el momento de diagnóstico y resección total o casi total después de la cirugía (<1.5 cm²); meduloblastoma de alto riesgo cuando se cumple algunas de las siguientes características: pacientes menores de 3 años, diseminación en el momento de diagnóstico o resto tumoral postquirúrgico (>1.5 cm²) (5).

Las manifestaciones clínicas más comunes son irritabilidad, diplopía, vómitos, náuseas, dolor de cabeza, letargia y papiledema, debido a un aumento de la presión intracraneal, aunque los bebés y niños más pequeños suelen estar más irritables a cualquier estímulo presentado que niños más mayores. El aumento de la presión intracraneal (PIC) puede provocar hidrocefalia en algunos casos. También pueden aparecer otros signos neurológicos focales según la localización del

¹ CNS-PNET: *central nervous system primitive neuroectodermal tumor*

² PNET-MB: *primitive neuroectodermal tumors medulloblastoma*

³ PNETs: *supratentorial primitive neuroectodermal tumors*

⁴ ATRT: *atypical teratoid rhabdoid tumors*

tumor del SNC, en el caso de encontrarse la masa tumoral en el vermis se dan alteraciones cerebelosas como ataxia trocal o de extremidad, hipotonía y en casos más graves dónde hay metástasis hemisférica, los pacientes pueden manifestar convulsiones (6, 7).

El tratamiento oncológico que siguen los pacientes con meduloblastoma son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. La cirugía es el primer tratamiento para tratar el meduloblastoma, con el objetivo de reducir la masa tumoral o la mayor cantidad posible y aplicación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal cuando existe hidrocefalia. La radioterapia es un tratamiento postoperatorio que utiliza la irradiación ionizante para suprimir las células tumorales residuales. Se aplican dosis de irradiación al volumen tumoral, volumen blanco que abarca el cerebro y médula espinal (neuroeje), en la fosa posterior y en el lecho tumoral. Las dosis y ritmo estándar en el neuroeje suelen ser de 23.4 Gy o dosis reducidas de 18 Gy en menores de 5 años, y si hay alto riesgo se irradia a 35 Gy o más en el neuroeje. En la fosa posterior y en el lecho tumoral se irradia una dosis estándar total de 54-55.8 Gy o a mayores dosis si es de alto riesgo y mayor de 10 años. La dosis de irradiación va a depender del riesgo y de la edad en el momento del diagnóstico del paciente (3). La quimioterapia es un tratamiento por vía oral o intravenosa que consiste en la aplicación de fármacos citotóxicos, algunos de los fármacos son prednisona, vincristina, mercaptopurina o metotrexato, entre otros. En la actualidad se combinan algunos de estos fármacos citotóxicos (7).

Las variaciones del tratamiento dependen en gran medida de los factores pronóstico antes comentados y algunos autores agrupan a los pacientes en distintos tratamientos según los factores pronóstico. Los pacientes con meduloblastoma mayores de 3 años de riesgo estándar, tras la cirugía se tratan con irradiación craneoespinal junto con quimioterapia. Los pacientes con meduloblastoma mayores de 3 años de alto riesgo tienen el mismo tratamiento que el grupo de riesgo estándar, pero con altas dosis de radioterapia y quimioterapia. Por último, los pacientes con meduloblastoma menores de 3 años tienen un tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico, la radioterapia suele evitarse a menos que haya resto tumoral o diseminación.

Diversos estudios se han centrado en los efectos de los tratamientos oncológicos sobre el rendimiento cognitivo en niños con meduloblastoma. La toxicidad de los agentes quimioterapéuticos desencadena alteraciones neurológicas como: neuropatía periférica, encefalopatía aguda, toxicidad cerebelosa y mielopatía produciendo así una pérdida de sensibilidad, parestesias, disestesias, estado confusional progresivo (alucinaciones, afasia, letargia, convulsiones o somnolencia), ataxia, dismetría, disartria y nistagmo (8). A largo plazo, la quimioterapia se ha asociado a coeficientes intelectuales bajos, déficits en la memoria inmediata y memoria a largo plazo, sobre todo cuando son tratados con metotrexato (9).

Los efectos citotóxicos subagudos de la radioterapia como cefaleas, náuseas, vómitos o somnolencia son frecuentes durante los primeros meses, son debido a la desmielinización y daños directos del sistema nervioso central. Las consecuencias más importantes surgen a partir de los 6 meses posteriores a la radioterapia o incluso años después. Pueden aparecer alteraciones morfológicas: atrofia cortical, calcificaciones, leucoencefalopatía subaguda,

necrosis y microangiopatía mineralizante. La necrosis cerebral suele relacionarse con las dosis totales administradas, dosis de 24 Gy o más altas. La atrofia cortical provoca una alteración de la sustancia gris y consecuentemente a una pérdida de neuronas. La leucoencefalopatía subaguda se caracteriza por cambios en la sustancia blanca, sobre todo en zonas periventriculares. Por último, la microangiopatía mineralizante corresponde a una alteración de los vasos sanguíneos (7). El proceso de mielinización es clave en el desarrollo intelectual del menor, por lo tanto, el daño en la sustancia blanca afecta a las capacidades intelectuales. Reddick et al. (2003, como se citó en Bernabeu et al., 2003) proponen que daños en redes neuronales de sustancia blanca afecta directamente a funciones cognitivas como la atención, memoria a corto plazo, velocidad de procesamiento, coordinación visomotora y procesamiento secuencial (7). Estos déficits cognitivos pueden explicar las dificultades de aprendizaje en pacientes infantiles oncológicos. Diversos estudios han relacionado las dosis de radioterapia y el rendimiento cognitivo. Una reducción de la dosis de radioterapia craneoespinal, entre 18-25Gy, y del volumen de la dosis en la fosa posterior parece favorecer a la preservación de funciones cognitivas y estabilidad del cociente intelectual en niños con meduloblastoma (9). Ya que el refuerzo de radioterapia en la fosa posterior también afecta a regiones adyacentes como lóbulos temporales, hipocampo, hipotálamo o el tronco del encéfalo.

La edad temprana del paciente con meduloblastoma en el momento del diagnóstico e irradiación es un factor de riesgo, cuanto más pequeño sea el niño mayor son los déficits neuropsicológicos a largo plazo. El desarrollo del sistema nervioso central no se ha completado en los niños por lo que algunas funciones cognitivas no han evolucionado, ello supondrá una disminución de las capacidades intelectuales con respecto a su grupo de iguales. El daño temprano puede no manifestarse en los primeros años y a medida que van creciendo los niños necesitan más recursos que el ambiente les demanda, observando así el impacto de los efectos del tratamiento en las funciones cognitivas.

También hay que tener en cuenta la localización del tumor, en niños con meduloblastoma la localización anatómica del tumor es en el cerebelo, implicado en funciones sensoriomotoras, control motor secuencial, mantenimiento del equilibrio. Así como funciones no motoras: lenguaje, velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas (9). Se ha relacionado el papel del cerebelo con funciones mnésicas y de aprendizaje, observándose dificultades de la memoria procedimental en niños con lesiones en la fosa posterior. La afectación del cerebelo también puede causar alteración de los procesos atencionales, flexibilidad cognitiva, resolución de problemas y planificación (10).

Pacientes con tumores en la fosa posterior desarrollan el síndrome de mutismo cerebeloso (CMS)⁵, también llamado síndrome de la fosa posterior (FPS)⁶, tras resección de los tumores en el cerebelo. Ocurre en un 25% de los niños sometidos a la cirugía y la incidencia más alta es en los niños con meduloblastoma en un 40% en comparación con la cirugía en astrocitomas o

⁵ CMS: *cerebellar mutism syndrome*

⁶ PFS: *posterior fossa syndrome*

ependimoma. El síndrome de mutismo cerebeloso pediátrico se caracteriza por una pérdida del habla, hipotonía, disfagia, ataxia y alteraciones conductuales y emocionales (11). Evoluciona horas o días después de la intervención quirúrgica y presenta varias fases: la fase de mutismo caracterizada por vocalizaciones en forma de llanto, ataxia, cierre involuntario de la mirada, parálisis de la mirada, ceguera cortical, labilidad emocional y apatía; la fase de post mutismo llamado así porque el mutismo va seguido de disartria atáxica, lentitud del habla, omisión de elementos gramaticales y alteraciones del comportamiento como incapacidad para estar en compañía, evitación del contacto físico y/o visual, labilidad emocional e irritabilidad. Algunos autores indican que el síndrome es transitorio y reversible, su duración es de días hasta 6 meses, aunque otros refieren que pueden llegar a durar hasta 2,5 años. A largo plazo los niños presentan un deterioro del habla motora siendo más destacado la distorsión de vocales, velocidad del habla y temblor de la voz (11, 12). De Witte et al. (2017) informan de déficits no motores del lenguaje como una reducción en la producción verbal y alteraciones gramática, incluso un deterioro intelectual global. El CMS se debe a una diasquisis cerebelo cerebral cruzada y lesiones cerebelosas directas. La diasquisis cerebelo cerebral cruzada es un mecanismo referido al hipometabolismo del hemisferio cerebeloso contralateral a una lesión cortical, demostrando la lateralización de procesos cognitivos en el cerebelo y la desconexión entre el hemisferio cerebelar derecho y corteza prefrontal izquierda (11).

A veces el síndrome de mutismo cerebeloso puede presentarse simultáneamente con el síndrome cerebeloso cognitivo afectivo (CCAS⁷), los niños que muestran este síndrome manifiestan alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas. El componente afectivo y conductual se centra en alteraciones de identificación y/o expresión de emocional, irritabilidad, impulsividad y desinhibición (14). El componente cognitivo se caracteriza por dificultades en funciones ejecutivas, así como planificación, secuenciación, rigidez mental, memoria de trabajo, memoria verbal, atención, procesamiento lingüístico y habilidades visoespaciales (15). El síndrome se debe a la afectación de la red neuronal que conecta el cerebelo con áreas prefrontales, parietales posteriores, temporales superiores y límbicas. El CCAS fue identificado por primera vez en 1998 por Schmahmann y Sherman, también llamado síndrome de Schmahmann, en población adulta y posteriormente por Levisohn en niños con meduloblastoma que se habían sometido a una intervención quirúrgica (12,16).

Otro factor de riesgo en el rendimiento funcional, cognitivo y académico es el hallazgo de hidrocefalia en niños con meduloblastoma, acumulación del líquido cefalorraquídeo en el cerebro (9). Más del 85% de los pacientes con meduloblastoma presentan hidrocefalia en el momento de diagnóstico, aunque sólo algunos pacientes precisan la utilización de una válvula de derivación ventrículooperitoneal para corregir la hidrocefalia (17). Varios autores han demostrado que los niños con meduloblastoma que fueron tratados por hidrocefalia mostraban un coeficiente intelectual bajo, déficits de memoria, disartria, rendimientos académicos y sociales bajos en

⁷ CCAS: *cerebellar cognitive affective syndrome*

comparación con otros niños con meduloblastoma que no requirieron de tratamiento por hidrocefalia.

En definitiva, los niños con meduloblastoma tienen graves déficits cognitivos, físicos, funcionales, neurológicos, sensoriales, endocrinos y sociales, fruto de los tratamientos a los que han estado sometidos.

1.1. OBJETIVOS

El objetivo de la revisión sistemática en este presente estudio es conocer el funcionamiento cognitivo en niños y jóvenes adolescentes diagnosticados de meduloblastoma, así como examinar las secuelas neuropsicológicas en supervivientes adultos de meduloblastoma infantil. Los objetivos específicos son: 1) comprender el impacto de los diferentes tratamientos en el funcionamiento cognitivo. 2) analizar los resultados neuropsicológicos en pacientes con meduloblastoma que han desarrollado el síndrome de mutismo cerebeloso (CMS) y/o síndrome cerebeloso cognitivo afectivo (CCAS) posteriormente a la cirugía, y secuelas posteriores a largo plazo. 3) Observar en qué medida afecta el diagnóstico de meduloblastoma infantil a una edad temprana.

2. MÉTODO

La modalidad elegida es una revisión sistemática sin metaanálisis siguiendo las directrices del método PRISMA⁸ (Page et al., 2020). La revisión sistemática sin metaanálisis es un diseño de investigación de tipo cualitativa, observacional, retrospectivo e integrativo, con el fin de combinar estudios que responden a la misma pregunta de investigación. Las revisiones sistemáticas son de gran utilidad en preguntas relacionadas con la efectividad clínica, hallazgos discrepantes o incertidumbre. No sólo se aplica para responder preguntas de la efectividad en intervenciones terapéuticas, sino que es útil para responder preguntas sobre pruebas diagnósticas o pronósticas.

2.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se ha utilizado la herramienta PICO para desarrollar diversos tipos de preguntas clínicas en el presente estudio de revisión sistemática sin metaanálisis. La estrategia PICO ayuda a delimitar y clarificar los conceptos de los problemas clínicos que son de estudio, realizar búsquedas con información relevante y excluyendo información que no es necesaria, pudiendo encontrar así resultados de mayor calidad y concretos basados en la evidencia científica. Los componentes que integran el sistema PICO son los siguientes:

- P. “*Population*”: paciente o grupo de pacientes con alguna condición o problema de salud, el objetivo es definir las características concretas del paciente o pacientes como la edad, sexo, gravedad del problema de salud o ámbito dónde se realiza la atención.

⁸ PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

- I. "*Intervention*": referido a la intervención de interés pudiendo ser terapéutica, diagnóstica, preventiva, pronóstica o agente etiológico.
- C. "*Comparison*": comparación con una intervención alternativa sea placebo, lista de espera, ausencia de factor de riesgo o ausencia de agente etiológico.
- O. "*Outcome*": resultado esperado de la intervención, pueden ser medidas de eficacia, seguridad, validez de una prueba diagnóstica, pronóstico, etiología, creencias, actitudes y expectativas.

Según nuestro objetivo de estudio, los componentes de la herramienta PICOS quedarían desglosados de la siguiente forma:

- P: pacientes con meduloblastoma en niños con edad pediátrica y jóvenes adolescentes, entre 0-18 años en el momento de diagnóstico. Se incluyen pacientes que han sido tratados con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia, que presentan el síndrome de mutismo cerebeloso y/o el síndrome cerebeloso cognitivo afectivo.
- I: evaluación de secuelas neuropsicológicas/déficits cognitivos.
- C: comparación con el grupo de iguales que tienen una salud adecuada y/o ausencia de enfermedad oncológica (grupo control), comparación con otros pacientes de la misma edad que tienen otros tipos de tumores cerebrales en la fosa posterior o tumores neuroectodérmico primitivos del sistema nervioso central (grupo experimental) y comparación de pacientes con meduloblastoma de la misma edad que han sido tratados con diferentes tipos de tratamientos o que hayan presentado diferentes síndromes neurológicos (grupo experimental).
- O: cociente intelectual (CI), atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, praxias, gnosias, habilidades visoespaciales y visoconstructivas, habilidades sociales, emociones, conductas y calidad de vida.

Por tanto, los criterios de inclusión son: 1) pacientes con meduloblastoma con edades entre 0 y 18 años en el momento de diagnóstico, 2) que sean evaluados cognitivamente, 3) casos único o grupos de pacientes que se comparen con su grupo de iguales sanos, con pacientes con otro tipo tumor maligno en el sistema nervioso central (tumor en la fosa posterior o neuroectodérmico primitivo); comparación entre pacientes con meduloblastoma con diferentes tipos de tratamientos (diferentes dosis de radioterapia o diferentes agentes quimioterapéuticos); entre pacientes que presenten el síndrome de mutismo cerebeloso/síndrome cerebeloso cognitivo afectivo con aquellos pacientes que no presentan el síndrome; o que no sean comparados con algunos de estos grupos nombrados y tengan una valoración cognitiva y 4) estudios con idioma inglés o español.

Los criterios de exclusión son: 1) Correlación entre las funciones neuropsicológicas y áreas cerebrales o sustancia blanca. 2) Correlación entre los tipos de meduloblastoma según sus características histopatológicas o moleculares y funciones cerebrales. 3) Comorbilidad de pacientes con meduloblastoma con otros trastornos del neurodesarrollo.

2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Las bases de datos utilizadas son PubMed y Medline Complete. PubMed es una base de datos de acceso libre, desarrollado por el NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) y especializada en ciencias de la salud con más de 19 millones de referencias bibliográficas en 2010, reuniendo estudios publicados en más de 5.300 revistas científicas del campo de la medicina, enfermería y odontología. Permite realizar búsquedas más sencillas con un único término formados con una o más palabras y búsquedas combinando términos, utilizando diferentes operadores booleanos (*AND, OR, NOT*), posicionales (*SAME, ADJ, NEAR, WITH*) y truncamientos (*, ?, "). Por medio de la función de búsqueda avanzada "*Advanced search*", se puede acceder paso a paso a la combinación de diferentes términos y buscando un campo específico del registro. Otras funciones más destacadas de PubMed son delimitar los resultados utilizando límites o filtros como: disponibilidad de texto, atributo del artículo, tipo de artículo, fecha de publicación, especie, idioma, sexo, edad y otros. "*MeSH*" es un vocabulario controlado con el que podemos obtener resultados más precisos y relevantes sobre el tema concreto, encontrando una lista de subencabezamientos para el término. "*My NCM*" sirve para repetir la búsqueda, crear y gestionar la bibliografía, ver últimas búsquedas, guardar una lista de citas, entre otras.

Medline Complete es una base de datos de la "*National Library of Medicine*" (NLM). Es una de las bases de datos bibliográfica más importante y completa del área de la biomedicina y otras ciencias de la salud como medicina, enfermería, odontología, psicología, etc. Al año divulgan alrededor de 4.800 títulos de publicaciones seriadas de más de 70 países. Desde el 1949 incluye referencias y artículos de más de 1.200 revistas académicas y alcanza 15 millones de referencias publicadas. Como en PubMed, facilita la búsqueda básica y búsqueda avanzada utilizando los operadores booleanos y campo específico del registro. Además, podemos limitar los resultados a fecha de publicación, tipo de publicación, tipo de visualización rápida de imágenes, colecciones, tipos de fuentes, Asunto: Título principal, editorial, idioma, edad, sexo y geografía. Incluye también el índice "*MeSH*" con la misma función que PubMed. La fecha de la búsqueda en PubMed fue en diciembre de 2022 y la última fecha de consulta en enero de 2023. En Medline Complete la fecha de búsqueda y última fecha de consulta fue en enero de 2023.

2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con anterioridad a la búsqueda se establecieron palabras clave relacionadas con cada elemento PICO:

- P: medulloblastoma, pediatric medulloblastoma, childhood medulloblastoma.
- I: cognitive, neuropsychology, cognitive disorders, cognitive deficits, neurocognitive functioning, neuropsychological effects, neuropsychological outcome, neuropsychological sequelae.
- C: control group, case single (N=1), experimental group.

- O: IQ, Attention, memory, language, emotion, executive development, social skills, visuospatial/visoconstructive skills, perception, acquired motor skills, behaviors, quality of life.

Se eligieron las palabras clave más importantes y se realizaron posibles cruces de los términos para efectuar la búsqueda en PubMed y Medline Complete mediante la función de búsqueda avanzada (*Tabla 1: Anexo 1*). También se utilizó el “*MeSH Database*” con los encabezamientos (*subheadings*) (*Tabla 2: Anexo 2*).

Dado los escasos artículos en las bases de datos utilizadas, se realizó una nueva búsqueda combinando diferentes palabras clave del elemento “*I: Intervention*” y “*P: Population*” de la herramienta PICO. De este modo, se eligió finalmente esta combinación por un aumento notable en el número de resultados de la búsqueda que se explicará a continuación.

La búsqueda constó de tres componentes: 1. Meduloblastoma infantil, 2. Cognición, 3. Neuropsicología. En PubMed se ha utilizado el generador de búsqueda avanzado: ((childhood medulloblastoma) AND ((cognitive OR neuropsycholog*))). Se han aplicado los operadores booleanos “AND” para recuperar referencias dónde aparecieran ambos términos y “OR” para unir conceptos que son sinónimos o diferentes formas en las que se puede expresar un término. Además, se ha empleado un operador de truncamiento (*) después de “*neuropsycholog*” para obtener resultados de palabras derivadas empezadas por neuropsycholog como, por ejemplo: neuropsychology, neuropsychologies, neuropsychological, etc. Con el fin de recuperar toda la información científica sobre la materia.

En el buscador MEDLINE se utilizó el generador de búsqueda avanzada: ((medulloblastoma) AND ((cognitive OR neuropsycholog*))), aplicando los operadores booleanos y truncamiento anteriormente descritos. Seguidamente se utilizaron los limitadores de búsqueda por edad de 0-18 años (*all child*) para restringir la búsqueda.

En PubMed no se utilizó el limitador de búsqueda por edad, ya que no había diferencias relevantes en los resultados de la búsqueda. Sin embargo, en Medline al realizar la misma búsqueda que en PubMed: ((childhood medulloblastoma) AND ((cognitive OR neuropsycholog*))), se encontraron 107 resultados, muchos menos resultados que utilizando solamente el término “*medulloblastoma*” con el limitador de búsqueda por edad.

2.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Con tal de verificar si los estudios están duplicados en las bases de datos, se ha utilizado *Mendeley*, un programa gratuito de gestión de referencias que nos ayuda a almacenar, organizar, compartir y citar referencias. Los métodos utilizados para decidir si los estudios cumplían los criterios de inclusión indicados fueron los siguientes: un primer cribado examinando el título, *abstract* y “*MeSh terms*”; si los artículos cumplían los criterios de inclusión en la primera selección, se descargaba el artículo y se procedía a la lectura del artículo completo, realizando un segundo cribado y comprobando especialmente los métodos

y resultados del estudio como pacientes, edad, instrumentos utilizados para la valoración neuropsicológica y resultados cognitivos.

El estudio se ha cribado de forma individual por la autora del presente estudio, revisando los criterios de inclusión en dos ocasiones para que no hubiera errores en el proceso de selección.

2.5. CODIFICACIÓN

Se ha elaborado un manual de codificación con tal de extraer la información relevante de cada estudio, incluyendo variables metodológicas, sustantivas y extrínsecas (19). Las variables metodológicas corresponden al diseño y métodos aplicados en el estudio. Las variables sustantivas están relacionadas con las características de la muestra: edad, sexo, diagnóstico, etc. Y las características extrínsecas son características que no son objeto de estudio pero que pueden afectar o estar asociadas a los resultados del estudio, como el país o la fuente de financiación. Se ha utilizado el programa de software "Microsoft Excel" para codificar las variables de los estudios, que son las siguientes:

- Número total de artículos
- Nombre de la base de datos en la que se han encontrado los artículos.
- Características del estudio: autores, título del artículo, fecha de publicación, revista, volumen, número, páginas y país.
- Motivo de exclusión/inclusión

Además de estas variables, cuando los artículos cumplen los criterios de inclusión, contienen las siguientes variables:

- Características de la muestra: diagnóstico, tamaño de la muestra, edad, género y tratamiento administrado.
- Características metodológicas: diseño del estudio, instrumentos de evaluación cognitiva.
- Resultados

3. RESULTADOS

3.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La búsqueda e inclusión de publicaciones realizadas en la presente revisión sistemática se presenta en el diagrama de flujo de PRISMA expuesto en la figura 1. La búsqueda en bases de datos dio como resultado un total de 560 artículos. Posteriormente se eliminaron los documentos duplicados, 222 estudios, por lo que se incluyeron 338 artículos.

Una vez eliminados los documentos replicados se inició el proceso de selección de los estudios. En el primer cribado se excluyeron artículos mediante la lectura del título, *abstract* y "MeSh terms": escritos en idiomas que no fuesen en inglés o español; diagnóstico de

meduloblastoma en pacientes adultos; enfermedades neurodegenerativas del SNC u otros tipos de tumores malignos del SNC; clasificación molecular, aspectos biológicos de células tumorales, respuesta inmunitaria, factores pronóstico de supervivencia, factores genéticos en pacientes con meduloblastoma sin medidas de valoración cognitiva; investigación con animales y documentos que no fueran artículos como libros o comentarios de artículos. Se excluyeron 56 documentos, seleccionándose un total de 282 artículos.

En el segundo cribado se eliminaron artículos mediante la lectura del texto completo: el rango de edad superior a los 18 años en el momento de diagnóstico; artículos que sólo indican la media de edad de la muestra o no contiene método; no indican los instrumentos de valoración cognitiva utilizados o no hay datos de evaluación cognitiva; relación entre la valoración neuropsicológica y áreas cerebrales, sustancia blanca, volumen cerebral o genotipos del meduloblastoma; resultados de evaluación cognitiva sin distinguir el meduloblastoma con otros tipos de tumores cerebrales malignos; también se descartaron estudios que tenían datos incongruentes o eran inaccesibles. Se descartaron un total de 192 artículos.

Finalmente se seleccionaron 90 artículos.

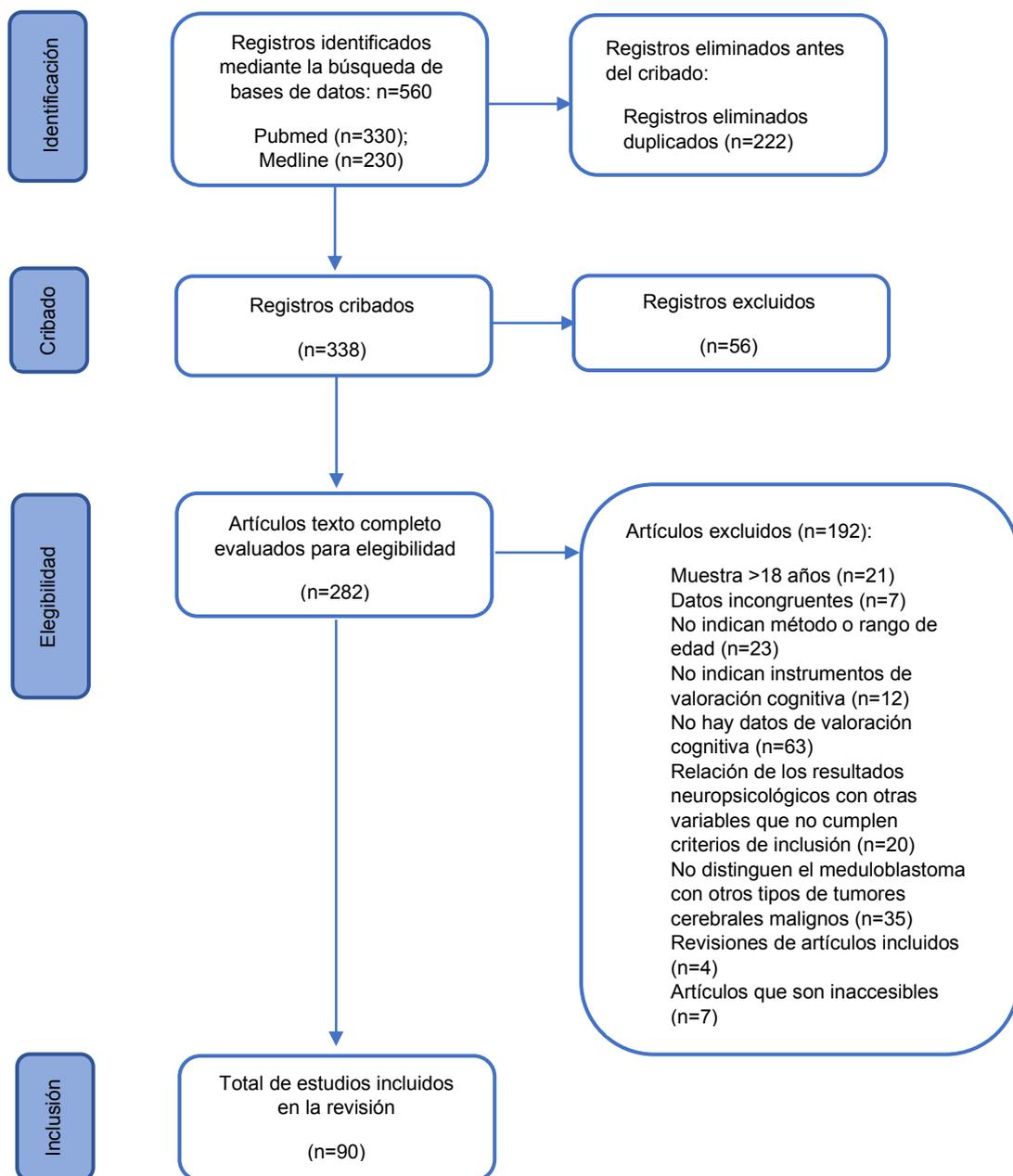


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La muestra total del presente estudio es de 1884 pacientes con meduloblastoma. De los estudios que se obtuvieron datos del sexo, 765 pacientes corresponden al sexo masculino y 469 pacientes de sexo femenino. A continuación, se presenta la tabla 3 que incluye información de los artículos analizados en la revisión sistemática en base a la referencia, el tipo de estudio, muestra, edad al diagnóstico, edad en el momento de la valoración, tipo de tratamiento, instrumentos utilizados en la valoración neuropsicológica y hallazgos obtenidos de cada uno de los estudios.

Tabla 3: Características de los estudios incluidos

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	EDAD AL DIAGNÓSTICO (EN AÑOS Y MESES) (SD)	EDAD EN EL MOMENTO DE LA VALORACIÓN (EN AÑOS Y MESES) (SD)	TIPO DE TRATAMIENTO	INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	RESULTADOS	
(Szentes et al., 2018) (20)	Estudio transversal.	N=34 pacientes con MB con diferentes TTO: -G.1: N=7 -G.2: N=6 -G.3: N=12 -G.4: N=9 N=46 sujetos sanos	M=7.53 AÑ (3.3)	M=11.15 AÑ (3.05) Rango:6- 16 AÑ	G.1: Altas dosis IC+ ABMT -G.2: Bajas dosis IC+ABMT - G.3: Altas dosis IC sin ABMT -G.4: Bajas dosis IC sin ABMT Todos con RAD de refuerzo.	WISC-IV MINI-KID	Los pacientes con MB obtienen puntuaciones significativamente inferiores a la media en el CI total tras 2 años desde el diagnóstico. Altas dosis de RAD y ABMT se asociaron a un bajo funcionamiento intelectual.	
(Kieffer et al., 2019) (21)	Estudio retrospectivo.	N=55 pacientes con MB	M=10.2 AÑ (3.4) Rango:1-16 AÑ	1ª Valoración: M=12.3 AÑ (3.0). Rango: 7.2–21.3AÑ 2ª Valoración: M=17.6 AÑ (3.4). Rango: 7.9–26.6 AÑ	->5 AÑ de RM: (HFRT) CRG+IC +QMT ->5 AÑ de RA: CRG+IC+QMT - <5 AÑ TTO de CRG+ altas dosis de QMT+TAMC o RAD	WISC-III/ WAIS-R	WISC-R	6 años después del TTO se observan puntuaciones significativamente bajas en el CI total y velocidad de procesamiento
(Cámara-Costa et al., 2017) (22)	Estudio transversal.	N=86 pacientes con MB de M0: -Sexo (MS/F): N=60/26 N=158 sujetos sanos	M= 9.1 AÑ (3.2) Rango:4-16.3 AÑ	M= 13.9 AÑ (4.4) Rango: 6.2-24.9 AÑ	HFRT o RAD convencional, STRT+ QMT	WISC-III y WISC-IV/ K-ABC I/II WAIS-III y WAIS-IV BRIEF	Puntuaciones dentro del promedio bajo y limítrofe en el CI total y velocidad de procesamiento después de 4.8 años después del diagnóstico.	
(Brinkman et al., 2012) (23)	Estudio de cohortes.	N=20 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=14/6	Rango: 2-17 AÑ	Rango: 21-36 AÑ	IC+ refuerzo en la FP o IC+QMT	WASI test WJ III ACH TMT-A y B CPT WAIS-III CVLT-II Grooved Pegboard Test SCWT COWAT WCST BRIEF	18 años después del diagnóstico, el funcionamiento intelectual está por debajo de la media. Existen déficits cognitivos en atención focalizada, memoria, velocidad de procesamiento, motricidad y funciones ejecutivas, sobre todo en planificación y tareas de cambio atencional.	

(Maddrey et al., 2005) (24)	Estudio transversal	N=16 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N= 6/10 N=14 sujetos sanos	M=7.3 AÑ (4.5) Rango: 1-15 AÑ	M=21.9 (3.6) Rango: 13.6–27.9 AÑ	RAD+ refuerzo en la FP+QMT o RAD+ refuerzo en la FP	WAIS-III CVLT Rey-O TMT-A y B FTT CPT FAS WCST NIS SCL-90-R	Deterioro en el funcionamiento intelectual global y 6 dominios cognitivos afectados, 10 años después del diagnóstico. Deterioro significativo en funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales.
(Khail et al., 2019) (25)	Estudio transversal	N=16 pacientes con MB	Rango: 4-11AÑ		RAD altas dosis/bajas dosis+ refuerzo en FP+CMT	WISC-IV	Los pacientes obtuvieron puntuaciones muy bajas en el CI total, de 3-5 años después del TTO.
(Edelstein et al 2011) (26)	Estudio retrospectivo.	N=20 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=14/6	Rango:1- 13.75 AÑ		CRG+RAD o CRG+RAD+QMT	WISC-R/ WAIS-R/WISC-III/WISC-IV/ WAIS-III TMT-A y B FAS CMS CAVLT/CAVLT2 WMS-R/ WMS-III WRAML CVLT2 Grooved Pegboard COWAT	A largo plazo, 15.5 años después del diagnóstico, los supervivientes con MB tienen un deterioro en las funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, y destreza motora. Con una progresión en la disminución de la memoria de trabajo.
(Mulhern et al., 1998) (27)	Estudio de cohortes.	N=11 pacientes jóvenes con MB: -G.SRT: N=6 -G.RRT: N=5	N=11: <9AÑ		G. SRT: CRG+ altas dosis RAD+ dosis adicional en FP) -G.RRT: CRG+ bajas dosis RAD+ dosis adicional en FP	WISC III/WAIS-R Wide Range Achievement Test III HRQOL	No hay diferencias significativas en el CI total entre el grupo SRT y el grupo RRT, 8.2 años después del diagnóstico.
(Carrie et al., 2020) (28)	Estudio multicéntrico	N=42 Pacientes con MB de RE: -Sexo (MS/F): N=26/16	M=9.9 AÑ Rango:5-17.5 AÑ	-G.1 <9 AÑ -G.2 >9 AÑ	CRG+ HFRT+ refuerzo adicional en el lecho tumoral	WISC III	Las puntuaciones están por debajo del promedio en el CI total, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo, con una media entre de 6.5-16.2 años de seguimiento.
(Yoo et al., 2016) (29)	Estudio multicéntrico	N=29 pacientes con MB	<8 AÑ		CRG+IC o CRG+IC+QMT	KWISC-III: CTT2 RKMT KAVLT KCFT COWA Grooved Pegboard Test	Funcionamiento intelectual global por debajo de la media, 3-10 años después del diagnóstico. Puntuaciones más bajas significativamente en memoria, fluidez verbal,

							Grip strength test	
(Hopyan et al., 2010) (14)	Estudio de cohortes	N=37 pacientes con tumor en el SNC: -N=18 pacientes con MB N=37 sujetos sanos	M= 5.6 AÑ (2.5) Rango: 1.3–11.2 AÑ	M=10.9 AÑ (2.3) Rango: 7.3–14.9 AÑ	CRG+IC+ refuerzo adicional en la FP+QMT o CRG+IC+ refuerzo adicional en la FP		WASI ERT The Affective Stroop task The Affective Stroop Task	memoria de trabajo y funciones visoespaciales. 63.7 meses después de la CRG, los pacientes con MB tienen dificultades para identificar las emociones tristes y alteraciones en el control cognitivo emocional
(Msall, 2010) (30)	Revisión	N=63 pacientes con MB	< 36 ME		CRG+RAD+QMT		ASQ y WEE FIM	Hay una disminución significativa del funcionamiento cognitivo global después de la CRG y 1 año después del diagnóstico.
(Saury & Emanuelson, 2011) (31)	Estudio transversal	N=8 pacientes con MB	M=7.8 AÑ (2.3) Rango:4-11AÑ	M=10.6 AÑ (1.7) Rango: 8-12AÑ	CRG+RAD+QMT o RAD+QMT		WISC III	Funcionamiento intelectual global muy bajo, 2.9 años después del diagnóstico. Puntuaciones bajas en organización perceptiva, velocidad de procesamiento y razonamiento verbal abstracto.
(Oyefiade et al., 2019) (32)	Estudio retrospectivo	N=41 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=24/17	M=6.71 AÑ (3.01) Rango: 1.09–14.95 AÑ	1ª valoración: 3.03-15.19 AÑ 2ª valoración: 5.14-18.49 AÑ	CRG+RAD+ dosis adicional en el lecho tumoral + QMT.		WPPSI-III/ WISC-IV	Los pacientes obtuvieron puntuaciones de CI total entre el promedio y muy por debajo del promedio después de 0.62-2.59 años desde el diagnóstico.
(Law et al., 2017) (33)	Estudio transversal	N=25 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=14/11 N=20 sujetos control	M=7.02 AÑ (2.66) Rango:3-15.16 AÑ	M=13.30 AÑ (3.47) Rango:8.04–18.98 AÑ	CRG+IC+ dosis adicional en PF+QMT o CRG+IC+ dosis adicional en PF		WASI CERQ D-KEFS WMTB-C	Puntuaciones significativamente bajas en el CI total, verbal y no verbal a comparación de los sujetos sanos, tras 6.28 años desde el diagnóstico.
(Eaton et al., 2021) (34)	Estudio de cohortes.	N=20 Pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=10/10	M= 8.1 AÑ Rango: 4.5-16.6 AÑ		CRG+IC+refuerzo en lecho tumoral+QMT+ XRT		WISC III/DAS/RIAS	4.6 años después, los resultados están dentro del promedio normal bajo en el CI verbal, total y manipulativo. Déficits más graves en la velocidad de procesamiento.
(Palmer et al., 2013) (35)	Estudio prospectivo y longitudinal	N=126 pacientes con MB con diferentes TTO: -G.RM: N=90 -G.RA: N=36	N=126: M= 9.82 (4.39). Rango: 6.10-14 AÑ		-G.RM: IC bajas dosis+ dosis de refuerzo en lecho tumoral+QMT		WJ-III COG	Los pacientes con RA y más jóvenes en el momento de diagnóstico tienen puntuaciones más bajas en

							-G.RA: IC altas dosis+ dosis de refuerzo en lecho tumoral+QMT	la velocidad de procesamiento.	
(Schreiber et al., 2014) (36)	Estudio prospectivo	N=77 pacientes con MB de RM o RA con diferentes TTO: -RM: N=58 -RA: N=19	Rango: de 3-7 AÑ				-RM: CRG+IC bajas dosis+dosis de refuerzo en lecho tumoral+ABMT -RA: CRG+IC altas dosis+dosis de refuerzo en lecho tumoral+ABMT	Los pacientes con RA tienen puntuaciones más bajas en el CI, capacidad de lectura y matemáticas que pacientes con RM.	
(Roncadin et al., 2008) (37)	Estudio longitudinal	N=58 pacientes con tumor en la FP: -N=29 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=18/11 con MB	M=7.30 AÑ (3.35) Rango:1.17-15 AÑ	M= 23.54 AÑ (8.33) Rango: 9.75-36.00 AÑ			CRG+RAD+refuerzo de la FP o CRG+RAD+refuerzo de la FP+QMT	Puntuaciones limítrofes en el funcionamiento intelectual global, memoria e independencia funcional en pacientes con MB.	
(Rutkowski et al., 2005) (38)	Estudio prospectivo	N=34 pacientes con MB <3AÑ con diferentes TTO: -G.1: N=3 -G.2: N=14 -G.3: N=11 -G.4: N=6 N=23 sujetos control	<3AÑ				G.1: CRG+QMTC -G.2: CRG+QMTC+QMTI -G.3: CRG+QMTC+RAD -G.4: CRG+QMTC+QMTI+RAD	Pacientes que habían recibido RAD+QMT tenían puntuaciones más bajas en el CI total, pensamiento abstracto e integración visomotora, 4.8 años después del diagnóstico.	
(di Rocco et al., 2010) (39)	Estudio prospectivo	N=41 pacientes con tumor en la FP: -G.1: N=4 pacientes con MB -G.2: N=14 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=11/7 con MB	-G.1: <3AÑ -G.2: >3-16AÑ				CRG	<3AÑ: GMDS-R First Language Test Leiter-R CBCL >3AÑ: WPPSI/WISC-R/GMDS-R Bell's Cancellation Test Leiter-R TOMAL Corsi Test BNT PPVT Fluencia verbal MLU VPT VMI TOL JLO	Los pacientes con MB tienen déficits severos en el CI total, déficits en la planificación, memoria de trabajo y procedimental se mantienen después de la CRG. En el postoperatorio aparecen déficits en la atención selectiva, creación de nuevas ideas (imaginación), problemas de conducta como depresión, ansiedad y retraimiento.

							CBCL Rey-O	
(Vaquero et al., 2008) (40)	Estudio de cohortes	N=20 pacientes con tumor en el SNC: -N=7 pacientes con MB	M= 7.12 AÑ (2.06) Rango: 4-9.83 AÑ	M=13.59 AÑ (1.62). Rango: 12-17 AÑ	CRG+RAD+QMT		RAVEN Rey-O FAS WCST Dígitos directos del WISC-R SCWT	Capacidad intelectual no verbal baja y déficits severos en el funcionamiento ejecutivo, atención selectiva, velocidad de procesamiento, y habilidades visoperceptivas.
(Guerrini-Rousseau et al., 2020) (41)	Estudio de cohortes longitudinal.	N=69 pacientes con MB metastásico: -G. A: N=39 -G. B: N=30	Rango:0.1-18 AÑ		-G. A: CRG+RAD+QMT+QMT altas dosis -G. B: QMTN+CRG+RAD+QMT altas dosis		Brunet-Lezine scale/WISC	Después de 8-10 años, no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de CI total e índice de organización perceptiva entre los dos grupos.
(Holland et al., 2018) (42)	Estudio transversal	N=33 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=21/12	M= 8.02 AÑ (4.08) Rango:1.33 a 17.42AÑ	M=13.96 AÑ (3.51 AÑ). Rango: 7.75-18.75 AÑ	CRG+RAD+ dosis adicional en FP+QMT		WASI/WISC-IV/WAIS-IV CBCL BASC-2 SRP	CI total medio-bajo. Existe una correlación significativa entre los problemas de atención y competencia social, 12 meses después del TTO.
(Ris et al., 2013) (43)	Estudio longitudinal	N=110 pacientes con MB de RM: -Régimen A: N=57 -Régimen B: N=53	M=7.38 Rango:3.44-16.82 AÑ		Régimen A: V+ IC+ dosis adicional en FP+QMT (CCNU+CDDP+VCR) -Régimen B: V + IC+ dosis adicional en FP+QMT (Cyclo+CDDP+VCR)		WPPSI-R/WISC-III/WAIS-R/WAIS-IV WRAT VMI VABS	Pacientes con régimen B en el TTO obtuvieron inicialmente puntuaciones más bajas en el CI total y verbal, respecto al régimen A, pero no fueron significativas a largo plazo (5 años después).
(Li et al., 2017) (44)	Estudio de cohortes.	N=20 pacientes con tumor en la FP: -N=9 pacientes con MB N=64 sujetos sanos	M= 6.6 AÑ Rango: 1.2-15.7 AÑ	M=13.4 AÑ Rango: 7.3-18 AÑ	CRG+IC+ dosis adicional en PF o CRG+IC+ dosis adicional en PF+QMT		WISC-IV	7 años después del diagnóstico, los pacientes con MB obtuvieron puntuaciones dentro del promedio normal bajo en el funcionamiento cognitivo global.
(Rueckriegel et al., 2015) (45)	Estudio transversal	N=32 supervivientes con tumor en la FP: -N=18 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=12/6 pacientes con MB	<16 AÑ. M=11.2 AÑ (3.7)	M=15.2 AÑ (4.9)	IC+dosis adicional en FP+QMT (CCNU,V,Cyclo,MTX,		HAWIK-R ANT ICARS	CI total dentro del promedio normal. La velocidad de procesamiento y atención están preservadas tras 3.8 años desde el diagnóstico.
(Bull et al., 2015) (46)	Estudio prospectivo longitudinal.	N=66 pacientes con tumor en la FP: -N=32 pacientes con MB de RE	M=8.8 AÑ Rango: 6-13 AÑ	M=10.2 AÑ Rango:8-14 AÑ	CRG+IC+ dosis adicional en PF+QMT		WISC-IV BRIEF SDQ	Los niños con MB tienen un CI total dentro del promedio bajo y muy bajo. Se indican

		-Sexo (MS/F): N= 19/13 N=38 sujetos controles						déficits en el funcionamiento ejecutivo.
(Moxon-Emre et al., 2014) (47)	Estudio retrospectivo longitudinal	N=113 pacientes con MB de con diferentes TTO: -G.1: N=51 -G.2: N=9 -G.3: N=28 -G.4: N=23	M=7.51 (3.37) Rango: 1.09-14.95 AÑ	AÑ	-1ª valoración: M=1.21 AÑ (1.68) Rango: 0.05-8.73 AÑ -2ª valoración: M=6.06 AÑ (3.42) Rango: 1.47-14.16 AÑ	G.1: IC dosis estándar+dosis adicional en FP+QMT -G.2: IC dosis estándar+dosis adicional en el lecho tumoral+QMT -G.3: IC dosis bajas+dosis adicional en FP+QMT -G.4: IC dosis bajas+dosis adicional en el lecho tumoral+QMT	WISC-III y IV/ WPPSI/WAIS-III y IV	14 años después del diagnóstico, los pacientes con dosis bajas de IC+ dosis adicional en el lecho tumoral (G.4) tienen puntuaciones más estables en el CI total y en todos los índices valorados a largo plazo e incluso las puntuaciones fueron más altas en el índice de memoria de trabajo en comparación de los demás grupos.
(Walter et al., 2019) (48)	Estudio retrospectivo	N=16 pacientes supervivientes con MB: -M0/ M+: N= 6/10	M=2.6 Rango:0.7- 4 AÑ	AÑ		M0: CRG+QMT+ dosis bajas de IC (HFRT+STRT) +dosis baja adicional en FP -M+: CRG+QMT+ dosis altas de IC (HFRT+STRT) +dosis altas adicional en FP	<30 ME: BSID 30ME-6 AÑ: MSCA >6AÑ WISC-R y III	No hubo diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo entre pacientes de M0 y M+ 5 años después del diagnóstico. Ambos, obtuvieron puntuaciones dentro del promedio bajo.
(Ashley et al., 2012) (49)	Estudio prospectivo.	N=61 pacientes con MB de estadio M0	>8ME-3AÑ			CRG+QMT o CRG+QMT+RAD+QMT (mantenimiento)	WEE FIM BSID WPPSI-R	4.8 años después del diagnóstico, las puntuaciones indican un retraso leve en el CI cognitivo en niños con MB.
(Ottensmeier et al., 2015) (50)	Estudio prospectivo	N=30 pacientes con MB con diferentes TTO: -G.1: N=6 -G.2: N=10 -G.3: N=14 N=23 niños sanos	<3AÑ M=22 ME Rango: 3-35 ME	ME		-G.1: CRG+QMT+IC -G.2: QMTC+IC diferida -G.3 QMTC+MTX	WUEP-KD	Los pacientes del G.1 obtuvieron puntuaciones significativamente bajas en comparación al G.2 y G.3. Las funciones ejecutivas y psicomotoras estaban más afectadas 5 años después del diagnóstico.
(Hoang et al., 2019) (51)	Estudio transversal	N=8 Pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N= 2/6 N=17 sujetos sanos	No hay datos		M=13.1 AÑ (1.4) Rango: 8-14.11 AÑ	CRG+RAD o CRG+RAD+QMT	WISC-IV TMT Batería de memoria de trabajo de Alboy et al. (1998)	Puntuaciones significativamente bajas en el VCI, PRI y PSI así como la memoria de trabajo, 44 meses después del diagnóstico.

(Van'T Hoof & Norberg, 2010) (52)	Estudio piloto	N=3 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=2/1	-4 AÑ y 7ME -5 AÑ -12 AÑ	Pre y Post TTO: -8.11/9.2 AÑ -11.7/11.11 AÑ -14.5/11.8 AÑ	-Paciente 1: CRG+IC+refuerzo en el lecho tumoral -Paciente 2: CRG+QMT+IC+dosis adicional en FP -Paciente 3: CRG+QMT+IC+refuerzo en la FP y médula espinal	1: GDS SCWT WISC-IV 2: Rey-O RAVLT BRIEF 3: SP-PC	En los 3 pacientes tenían dificultades de atención selectiva, memoria de trabajo visual y visoespacial y funciones ejecutivas.
(Dennis et al., 1996) (53)	Estudio retrospectivo	N=25 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=18/7 -G.1: N=8 -G.2: N=9 -G.3: N=8	M: 5.53 AÑ (3.24) Rango:0.27-12.19 AÑ G.1: 0-3 AÑ G.2: 4-6 AÑ G.3: >7AÑ	Rango: 6.01-18.09 AÑ	CRG+RAD CRG+RAD+QMT	WISC-R/WISC-III/WAIS-R	Hay diferencias significativas entre grupos en cuanto al CI total y verbal. Todos obtuvieron puntuaciones dentro del promedio normal bajo y límite tras 6.16 años desde el diagnóstico.
(Liguoro et al., 2020) (54)	Estudio piloto	N=7 pacientes con tumor en la FP: -N=2 pacientes con MB (presentan SFP o SMC)	N=7: M=63 ME Rango:39-80 ME	N=7: M= 88 ME Rango: 74.5-129.5 ME -Pacientes con MB: 7 y 10AÑ	CRG+QMT+RAD	NEPSY-II/WISC-IV	26 meses después del diagnóstico, los pacientes con MB tienen un deterioro en la memoria visual y habilidades visoconstructivas
(Riva et al., 2002) (55)	Estudio de cohortes	N=21 pacientes con MB en estadio M0 y M1 con diferente TTO: -G.1 y G.2: De 3-10 AÑ (N=12) y >10 AÑ (N=9). -Sexo (MS/F): N=11/10 N=10 sujetos sanos	No hay datos	-G. 1: M=12 AÑ y 10 ME. Rango: 6 - 17 AÑ. -G.2: M=12 AÑ y 8 ME. Rango: 7-17 AÑ.	G.1. con MTX intracraneal y G.2 sin MTX intracraneal. -3 a 10 AÑ: CRG+QMT+dosis bajas de RAD + STRT en la FP ->10AÑ: CRG+ QMT +dosis altas de RAD+STRT en la FP	WISC-III TMT-A y B BVRT	El G.1 con edad de 3-10 AÑ obtuvieron puntuaciones significativamente bajas en todas las pruebas, desempeñándose peor en pruebas que evaluaban las funciones ejecutivas entre 2 y 5 años después del diagnóstico.
(Gupta et al., 2012) (56)	Estudio de cohortes	N=20 pacientes con MB de RM: -Sexo (MS/F): N=14/6	No hay datos	M=8 AÑ Rango: 5-14 AÑ	CRG+IC (HFRT) +dosis adicional en el lecho tumoral	WISC-IV	Puntuaciones dentro del promedio normal bajo en el CI total y no verbal, 33 meses después del diagnóstico.
(Ibrahim et al., 2014) (57)	Estudio de cohortes	N=30 pacientes con MB de RM en dos grupos según TTO: -G.1/G.2: N=15/15 -Sexo (MS/F):23/7	No hay datos	M=7.7 (±3.426) Rango:3-15AÑ	-G.1: CRG+IC (STRT) +dosis adicional en FP+ XRT+ QMT -G.2: CRG+IC (STRT) +dosis adicional en el lecho tumoral+ XRT+ QMT	SB	No encontraron diferencias significativas en los resultados del funcionamiento intelectual 3 meses después de la RAD entre los dos grupos.

(Mulhern et al., 2005) (58)		N=111 pacientes con MB divididos en cuatro grupos por RM, RA y edad: -G.1: pacientes con RM >7AÑ (N=50) (no se incluye por rango de edad) -G.2: pacientes con RM <7AÑ (N= 24) -G.3: pacientes con RA >7AÑ (N= 13) -G.4: pacientes con RA <7AÑ (N=24)	-RM: M= 8.83 AÑ Rango: 3.11-20.1AÑ -RA: M=6.4 AÑ Rango: 3.06-16.89 AÑ	No hay datos	-RM: CRG+ dosis bajas de IC+ dosis adicional en el lecho tumoral+ QMT -RA: CRG+ dosis altas de IC+ dosis adicional en el lecho tumoral+ QMT	WASI WRAT-R WIAT	El G.2 y G.4 obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en el CI total. Entre estos dos grupos, 5 años después del diagnóstico, el grupo de RA muestra un mayor deterioro cognitivo.
(Reeves et al., 2006) (59)	Estudio retrospectivo	N=38 pacientes con MB: -RM: N = 26 -RA: N=13	M=8.34 AÑ (2.78) Rango: 4.01-13.92 AÑ	M= 0.31 AÑ (2.68) Rango: 6.34-16.10	-RM: CRG+ dosis bajas de IC+ dosis adicional en PF y lecho tumoral+ QMT -RA: QMT (topotecan) (dosis altas de IC+ dosis adicional en lecho tumoral+ QMT)	WIAT CVLT-C CPT	Los pacientes con MB tienen déficits en la velocidad de procesamiento, atención selectiva y puntuaciones por debajo de la media en pruebas de memoria verbal, 1.97 años después del diagnóstico.
(Rønning et al., 2005) (60)	Estudio retrospectivo	N=23 pacientes con tumor en el SNC: -N=11 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N= 4/7	N=11: M=6.1 AÑ (3.4) Rango: 1.8-12.1AÑ	N=11: M=23.1 AÑ (4.9) Rango: 16.8-33.1AÑ	CRG+RAD+QMT	WASI Grooved Pegboard Test PASAT SCWT CVLT Rey-O KPI	CI total bajo y resultados por debajo de la media en todas las funciones cognitivas. Déficits cognitivos más graves en atención, función motora y memoria verbal
(Wahba et al., 2013) (61)	Estudio prospectivo.	N=28 pacientes con MB de RM: -Sexo (MS/F): N=21/12	M= 5.5 Rango:3-10 AÑ		CRG+ dosis reducidas de IC (STRT) dosis adicional en FP+ QMT	WISC-III	No existe una disminución significativa del CI total 5 años después del TTO.
(Droit-Volet et al., 2013) (62)	Estudio transversal	N=31 pacientes con MB de RM: -Sexo (MS/F): N= 37/25 N= 31 sujetos controles	M=4.58 AÑ	M=10.12 AÑ Rango:5.60- 14.11 AÑ	CRG+ dosis bajas IC + dosis adicional en la FP+QMT o CRG+ dosis estándar IC + QMT.2 pacientes recibieron QMTC	WISC-IV Prueba CMS PMT-5	Déficits cognitivos en la memoria de trabajo, atención sostenida, velocidad de procesamiento y habilidad motora fina.
(Ribi et al., 2005) (63)	Estudio longitudinal	N=18 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=6/12	M=6.8 AÑ Rango: 1.1-14.7. AÑ	M=18.9 AÑ Rango: 8.5-31.9 AÑ	CRG+QMT o CRG+IC+ dosis adicional en lecho tumoral o CRG+IC+ dosis adicional en el lecho tumoral+QMT	K-ABC/ HAWIE-R: TAP VLMT RVDLT Mottier Test Corsi Block Tapping Test VOT	12 años después del diagnóstico, los pacientes tienen un CI total en el rango medio-bajo. Déficits significativos en atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria. Además de problemas en el

							DTVP-2 Fluencia Verbal 5-point Test SCWT CBCL	rendimiento académico, funcionamiento social y emocional.
(Holland et al., 2016) (64)	Estudio de cohortes	N=36 pacientes con MB. -Sexo (MS/F): N=24/12 N=36 sujetos controles	Rango=1.33-17.42 AÑ	M= 14.07AÑ Rango:7.0-18.11 AÑ	CRG+RAD	WISC-IV/WAIS-IV/WASI WJ-III		El CI total está por debajo del promedio y se observan déficits en la velocidad de procesamiento después de 66.24 meses desde el diagnóstico.
(Riggs et al., 2014) (65)	Estudio transversal	N=10 pacientes con MB N=13 sujetos controles	No hay datos	M=12.4AÑ Rango: 7.2-17.2 AÑ	CRG+QMT+ bajas dosis IC + dosis adicional en el lecho tumoral o CRG+QMT+ altas dosis IC + dosis adicional en FP	CMS		5 años después del diagnóstico se observan déficits significativos de memoria, más graves de memoria visual, en el grupo con MB.
(Levitch et al., 2022) (66)	Estudio transversal	N=42 pacientes con tumor en la FP, en estadio M0: -N=16 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=5/11 N=17 sujetos sanos	-N=42: 6-16 AÑ -N=16 con MB: M=7.00 AÑ (3.44)	M=12.39 (2.80)	N=7: CRG+IC+ dosis de refuerzo en FP+ QMT+ XRT N=7: CRG+IC+ dosis de refuerzo en FP+ QMT+ XRT+RP	WISC-V CVLT Beery-Buktenica Test of Visual-Motor Integration Grooved Pegboard/PPT		Rendimiento significativamente bajo en el CI total, razonamiento verbal, velocidad de procesamiento y memoria verbal, 45.38 meses después del diagnóstico.
(de Witte et al., 2017) (13)	Estudio de caso único	Sexo masculino con SMC o SFP	12 AÑ	6 SEM después	CRG+ Inserción de drenaje+IC (STRT)+ dosis adicional en el lecho tumoral+QMT	DIAS ScreeLing CELF BNT Tareas de Fluencia verbal		El paciente mostraba apraxia del habla, alteración del lenguaje receptivo y expresivo, y déficits en la memoria de trabajo verbal.
(Yang et al., 1997) (67)	Estudio transversal	N=19 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N=8/11	M=6.16 AÑ (±3,30) Rango:2-14 AÑ		CRG o CRG+RAD+ dosis adicional en la FP	SB/Leiter/WISC-R		5.97 años desde la CRG, los pacientes tenían un CI total y manipulativo dentro del promedio bajo.
(Ottensmeier et al., 2020) (68)	Estudio transversal	N=30 pacientes con MB divididos en diferentes grupos según TTO y estadio: -MBP: sin metástasis (N=19) -MBR: recidivante sin metástasis (N=5) -MBRM: con metástasis (N=6)	M=2.3 AÑ Rango: 0.6-3.8 AÑ	M=7.5 AÑ Rango: 4.5-12.0 AÑ	- MBP: QMTC+ MTX intracraneal -MBR: QMTC +MTX intracraneal+altas dosis de QMT+IC+ dosis adicional en FP -MBRM: QMT (carboplatino/etopósido+MTX intracraneal+ altas dosis de QMT) +	WUEPD K-ABC T-SP FMH		Los pacientes de MBP mostraron un mejor desempeño de las pruebas que los pacientes con MBR y MBRM después de 4.9 años desde el diagnóstico. Mayor deterioro en la inteligencia fluida, memoria de trabajo y funciones ejecutivas en pacientes con MBR y MBRM.

						IC+ dosis adicional en FP		
(Decock et al., 2022) (69)	Estudio de cohorte retrospectivo	N=31 pacientes con tumor de la FP: -N=16 pacientes con MB	N=31: M=6.51 AÑ (4.13) Rango:0-15 AÑ	No hay datos		CRG+DVE Durante la RHB COG: QMT+RAD	WISC-III y V/ WPPSI-III- NL	Puntuaciones más bajas en el CI total, verbal y manipulativo en pacientes con MB.
(Mulhern et al., 2001) (70)	Estudio transversal	N=42 pacientes con MB: -N=9 son <4AÑ	M= 8.2 AÑ (3.8) Rango: 2.2-16.1 AÑ	M= 13.4AÑ (4.2) Rango: 6.3-21.5 AÑ		CRG+RAD+ dosis adicional en la FP o CRG+RAD+ dosis adicional en la FP+QMT	WISC-III/WAIS-R CPT CVLT	CI total medio-bajo, peores resultados en razonamiento visual abstracto y memoria verbal después de 4.9 años desde el TTO.
(Jain et al., 2008) (71)	Estudio de cohortes	N=25 pacientes con MB divididos según el TTO: -N=15 con TTO de IMRT. Sexo (MS/F): N=13/2 -N=10 con TTO de CRT. Sexo (MS/F): N=8/2	-IMRT: M=92.07 ME (34.74) -CRT: M=64.90 ME (26.93)	-IMRT: M= 141.80 ME (48.10) -CRT: M= 142.90 ME (48.93)		-Recolección de células madre+IMRT +dosis adicional en FP y lecho tumoral (fraccionada)QMT -CRT+ dosis adicional en FP+ QMTC	WAIS-III/WISC-III DAS VMI PPT Grooved Pegboard Test	Todos los pacientes obtuvieron puntuaciones significativamente bajas en el CI total, verbal y manipulativo, velocidad motora fina y velocidad de procesamiento. No hay diferencias significativas entre grupos en el funcionamiento cognitivo.
(Horská et al., 2010) (72)	Estudio prospectivo longitudinal	N=10 pacientes con tumor en el SNC: -N=3 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N= 1/2 N=10 sujetos sanos	N=3: 8.5, 8.7 y 9.2 AÑ			-paciente de 8.5 AÑ: CRG+ QMT +RAD -paciente de 8.7 y 9.2 AÑ: CRG+RAD	WJ III DTVP PPT CPT NEPSY-II	Pacientes con MB déficits en la velocidad de procesamiento y motora, atención visual, coordinación manual, motricidad fina y gruesa.
(Quintero-Gallego et al., 2006) (73)	Estudio cuasiexperimental.	N=18 pacientes con tumor en el SNC: -N=7 pacientes con MB N=12 sujetos sanos	N=18: M=97.00 ME (38.25) Rango: 23-130 ME	N=7: M=13.14 AÑ (1.95)		CRG o CRG+RAD+QMT	RAVEN Grooved pegboard Test FTT SRT CVLT	Los pacientes con MB tienen preservadas las habilidades visomotoras, pero con el factor tiempo se observa una alteración tras 59.94 meses de la CRG.
(Johnson et al., 1994) (74)	Estudio longitudinal	N=13 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=6/7	M=4.7 AÑ Rango: 1.7-15.9 AÑ	Rango: 8.7-35.0 AÑ		CRG+IC o CRG+IC+QMT	WAIS-R/WISC-R WRAT VABS SCL-90 VOT BVRT PPT WCST TMT Rey-O WMS	Los pacientes con MB tras 16.2 años desde el diagnóstico, tienen un CI total dentro del promedio bajo, con déficits moderados-graves en habilidades perceptivo-motoras, organización perceptual, atención, planificación y memoria visual en la mayoría de los pacientes.

						COWAT SPPC	
(Kahalley et al., 2019) (75)	Estudio longitudinal	N=79 pacientes con MB divididos en dos grupos según TTO: -N=42 pacientes con TTO de XRT -N=37 pacientes con TTO de RP -Sexo (MS/F): N=53/26	-XRT: M= 8.4 AÑ (3.1) Rango:3.6-15.3 AÑ -RP: M=8.9 (2.9) Rango: 3.5-14.4 AÑ	-XRT: M=9.5 AÑ (3.1) Rango:4.8-17.8 AÑ -RP: M=9.3 AÑ (3.0) Rango:3.7-14.5 AÑ	-XRT y RP: CRG+ dosis reducida de IC + dosis adicional en el lecho tumoral	WISC-V/ SB-5/ WJ II	Los pacientes con RP obtuvieron puntuaciones estables con el tiempo en el CI total, memoria de trabajo y razonamiento perceptivo en comparación con los pacientes que recibieron XRT.
(Khajuria et al., 2015) (76)	Estudio transversal	N=48 pacientes con tumor en la FP: -N=26 pacientes con MB	M=7.6 AÑ Rango: 2.2- 16.6 AÑ	M= 13.2 AÑ Rango: 7.8- 20.6 AÑ	-CRT +QMT	HAWIK III/HAWIE-R: TAP VLMT RAVLT VMI	5.6 años después del diagnóstico, las puntuaciones estaban por debajo de la media en CI total, manipulativo y verbal.
(Mabbott et al., 2007) (77)	Estudio de caso único	-Caso único con MB -Sujeto sano (gemelo del paciente con MB)	16 ME	37ME y 49ME	CRG+ DVE+ MOOP QMT+ altas dosis de QMT+TAMC+ IMRT	WPPSI-R PPVT-III PLS VMI	2 años después hubo una mejoría significativa en el CI verbal, lenguaje receptivo y expresivo e integración visomotora. CI total y no verbal seguían estando dentro del promedio bajo.
(Riva et al., 1991) (78)	Estudio transversal	N=8 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N= 4/4 N=8 sujetos control	M= 6 AÑ y 3 ME Rango: 3AÑ y 11 ME- 8 AÑ y 9 ME	M=11 AÑ y 7 ME Rango: 9 AÑ y 1 ME-14AÑ y 5 ME	CRG+ QMT (V, MTX) + RAD +dosis en la FP. 2 pacientes necesitaron DVE	WISC-R: TMT-A y B Tiempo de reacción a estímulos visuales Cancellation test CPT	Puntuaciones significativamente más bajas en el CI total, verbal y manipulativo respecto a los controles, 5 años después del TTO.
(Carrie et al., 2009) (79)	Estudio prospectivo	N=48 pacientes con MB de RE	No hay datos	M=9.9 AÑ Rango: 5.1- 15.8 AÑ	CRG+IC (HFRT)+ dosis adicional en el lecho tumoral	WAIS-R/ WISC-III	La media del CI total, verbal y no verbal estaba dentro del promedio bajo y limitrofe tras 5 años desde el TTO.
(Wolfe-Christensen et al., 2007) (80)	Estudio retrospectivo	N=21 pacientes con MB diagnosticados de SFP o SMC: -SFP: N=6. Sexo MS/F: 5/1 -No SFP: N=15. Sexo MS/F: 8/7	M=7.2AÑ Rango:3-15 AÑ - SFP: M=8.9 AÑ (4.2) - No SFP: 7.2 AÑ (3.2)	N=21: M=9.8 AÑ Rango: 6 -17AÑ -SFP: M=10.2 AÑ (3.9) - No SFP: M=10.4 AÑ (3.3)	CRG+RAD+QMT o CRG+QMT	WPPSI-R/ WISC-III CBCL CRS-93	No hay diferencias significativas en los resultados del CI total, verbal, y no verbal entre el grupo de SFP y sin SFP.
(Cámara-Costa et al., 2015) (81)	Estudio longitudinal	N=137 pacientes con MB con RE divididos según TTO: -N=71 con HFRT -N=66 con CRT -Sexo (MS/F): N=87/50	-HFRT: M= 9.1 AÑ (3.23) Rango: 4-17.6 AÑ	-HFRT: M=14.3 AÑ (4.48) Rango: 6.2-24.9 AÑ	- HFRT en el eje craneoespinal+ dosis adicional en FP y lecho tumoral+QMT	WISC-III/ y IV/WAIS-III y IV/K-ABC I/II	Las puntuaciones en la velocidad procesamiento eran mayores en el grupo de HFRT que en el CRT y el CI verbal también tendió a ser

			-CRT: M=9.5 AÑ (3.14) Rango: 4.3-17.3 AÑ	-CRT: M=14.9 AÑ (4.11) Rango: 6.1-24.7 AÑ	-CRT (STRT) en el eje craneoespinal+ dosis adicional en FP+QMT		mayor en pacientes con HFRT <8 AÑ.
(Hardy et al., 2008) (17)	Estudio retrospectivo	N=35 pacientes con MB divididos según TTO: -N=10 con DVE -N=25 sin DVE -Sexo (MS/F): N=20/15	M= 8.2 AÑ (2.78) Rango: 4-14 AÑ	M= 11.7 AÑ (2.9) Rango: 6.6-16.5 AÑ	-QMT+CRG+ DVE o QMT+CRG+ DVE	WISC-III: WJ-R VMI WRAML	Los pacientes con DVE mostraron puntuaciones significativamente más bajas en el CI total, no verbal, organización perceptiva y funcionamiento visomotor después de 2.2 años del TTO.
(Levisohn et al., 2000) (82)	Estudio retrospectivo	N=19 pacientes con tumor en el SNC: -N=11 pacientes con MB	Rango: 4-13 AÑ	Rango: 4-13AÑ	CRG+RAD+QMT o CRG+RAD	WPPSI-R/WISC-R y III DAS EOWPVT-R VMI BNT Rey-O SCWT FAS Grooved Pegboard Test BRS CBCL	Déficits de lenguaje expresivo en la mayoría de los pacientes, dificultades de regulación emocional, funciones visoespaciales y ejecutivas en un 50% de los casos con MB, 2 años después del TTO.
(Nagel et al., 2006) (83)	Estudio transversal	N=40 pacientes con MB de RA y RM. El 27.5% con SFP y el 20% con DVE N= 40 sujetos sanos	M=8.81 AÑ (3.19) Rango: 4.30-16.80 AÑ	M=9.34 AÑ (3.10) Rango: 5.11-16.99 AÑ	-RA: CRG+ dosis altas de IC+ dosis adicional en FP+QMT -RM: CRG+ dosis bajas de IC+ dosis adicional en FP+QMT	CVLT-C	Los pacientes con MB tienen déficits en el recuerdo libre a corto y a largo plazo, y reconocimiento, sin embargo, la pendiente de aprendizaje está preservada.
(Agnihotri et al., 2012) (84)	Estudio de caso único	Caso único de MB, sexo femenino	8 AÑ	17 AÑ	No hay datos	EQ-i:YV CAPE ABAS-II COPM Tarea de discriminación emocional	Se observan dificultades en la discriminación de emociones como ira, asco, miedo, tristeza y emociones neutrales en el paciente con MB.
(Jakacki et al., 2004) (85)	Estudio piloto	N=6 pacientes con MB no metastásico	Mediana: 47 ME Rango: 20-64 ME	Rango: 4.5 y 11.5 AÑ	CRG+QMT+IC+ dosis adicional en FP	VABS	Los pacientes con MB tienen un CI de desarrollo por debajo del promedio, 8.9 años después desde el diagnóstico.
(Palmer et al., 2001) (86)	Estudio longitudinal.	N=44 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=28/16	M=7.57 AÑ (3.34) Rango: 1.08-12.52 AÑ	M= 13.19 AÑ Rango: 7.3-16.9 AÑ	CRG+XRT+ dosis estándar de IC (STRT) o dosis alta de HFRT + refuerzo en la FP.	WISC-R/WISC-III	Los pacientes con MB obtienen disminuciones significativas en el CI total, verbal y manipulativo,

						Algunos recibieron además QMT	integración visomotora, razonamiento verbal abstracto y evocación de la información a largo plazo.
(Grill et al., 1999) (87)	Estudio piloto	N=31 pacientes con tumor en la FP: -N=19 pacientes con MB con RE (N=11) y RA (N=8)	N=31: M=5.7 AÑ (2.8)	M=11.4 AÑ (2.4) Rango: 5-15.5 AÑ	CRG+ QMT(<3AÑ) -RA: CRG+QMT+ altas dosis de IC+ refuerzo en la FP -RE: CRG+QMT+ bajas dosis de IC+ refuerzo en la FP	WPPSI-R/ WISC-III K-ABC PPT	Los pacientes con RA obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en el CI total, verbal y manipulativo en comparación con los pacientes con RE
(Lewis & Murdoch, 2011) (88)	Estudio de caso único	Caso único de MB, sexo femenino. N=3 sujetos sanos	10 AÑ y 3 ME	-Antes de la CRG: 10 AÑ y 3 ME -Durante la QMT: 10 AÑ y 9 ME -4 AÑ después: 14 AÑ y 1ME	CRG+IC+QMT	PPVT-III CELF-3/4 Técnica ERP para informar sobre la V. procesamiento	El lenguaje expresivo y receptivo está por debajo del promedio en el paciente con MB.
(Aarsen et al., 2022) (89)	Estudio de cohortes retrospectivo.	N=31 pacientes con MB: -N=14 pacientes con SMC	M=11.9 (3.7) Rango: 4.8-17.7 AÑ		CRG+ IC+ dosis adicional en la FP	Escala Inteligencia de Wechsler	Rendimiento limítrofe en el CI total, no verbal y velocidad de procesamiento en pacientes con SMC
(Riva et al., 1989) (90)	Estudio de cohortes	Pacientes con tumor en la FP: -N=8 pacientes con MB N=8 sujetos sanos	M= 6 AÑ y 3 ME Rango: 3.11-8.9 AÑ	M=11 AÑ y 7 ME. Rango: 9.1-14.5 AÑ	CRG+QMT+RAD	WISC TMT-A y B CPT	Diferencias significativas entre pacientes con MB y controles, después de 5 años desde el TTO, con respecto al CI total, verbal y manipulativo.
(LeBaron et al. 1988) (91)	Estudio de cohortes	N=15 pacientes con tumor en la FP: -N=9 pacientes con MB - Sexo (MS/F): N= 6/3	Rango: 9 ME-11AÑ y 11 ME	No hay datos	IC+ refuerzo en la FP	CHRN RINB WISC-R PIAT CT TMT-B TPT Grooved Pegboard Test Tareas sensoriales-perceptivas CBCL	Los pacientes con MB tenían puntuaciones por debajo del promedio en el CI total, con mejores puntuaciones en el CI verbal que el CI no verbal. Además, la mitad de los niños tenían déficits de flexibilidad cognitiva, en problemas sensoriomotores, motores, perceptivos y conductuales.
(Bergthold et al., 2014) (92)	Estudio longitudinal.	N=19 pacientes con MB - Sexo (MS/F): N=8/11	M=39 ME Rango: 6-56 ME		CRG+QMT+TAMC+RAD en el lecho tumoral	PY-BL WISC	Al año de finalizar el TTO los pacientes con MB tenían un CI total dentro del promedio y 6 años después, tenían una inteligencia limítrofe.

(Kieffer-Renaux et al., 2007) (93)	Estudio de cohortes	N=36 pacientes con MB con diferentes TTO: -G. A: N=23 -G.B: N=13 -Sexo (MS/F): N=28/8	-G.A: M= 8 AÑ y 6 ME. Rango: 3-13 AÑ -G.B: M= 7 AÑ y 6ME. Rango: 1 - 17 AÑ	-Bajas dosis IC: M= 12 AÑ y 8 ME. Rango: 6-21 AÑ -Altas dosis IC: M=13 AÑ y 4ME. Rango: 6-26 AÑ	-G.A: CRG+QMT+ dosis bajas de IC+ dosis adicional en la FP. -G.B: CRG+QMT+ dosis altas de IC+ dosis adicional en la FP.	WPPSI-R/ WAIS-R BEM-144 Rey-O K-ABC	WISC-III	Pacientes del G.B obtuvieron peores puntuaciones en el CI total y manipulativo, velocidad de procesamiento, organización perceptiva, integración visomotora, fluidez verbal, en comparación con el G.A, tras 4.3 años desde el TTO.
(Callu et al., 2008) (94)	Estudio de caso único	Caso único de MB con SMC	18 ME	4, 6, 7, 8 y 13 AÑ	CRG+DVE+QMTC+R AD en FP	WIPPSI-R/WISC III/WISC IV K-ABC PPT FAS Corsi block-tapping test Reading Lefavrais test Rey-O The Frostig development test		El CI total había disminuido con el tiempo, mostrando lentitud grafomotora, dificultades de atención y memoria retardada y razonamiento.
(Riva & Giorgi, 2000) (95)	Estudio de cohortes	N=26 pacientes con tumor en la FP. N=11 pacientes con MB: -G.1: N=6 pacientes con mutismo -G.2: N=5 pacientes con alteración del comportamiento	M=7.1 AÑ. Rango: 6-12 AÑ -N=6:M=7.2 AÑ Rango: 6-8 AÑ -N=5: M=8.7 AÑ Rango:6.8-12.1		CRG	WISC BNT PPVT TT ITPA WCST Cancellation test FAS		El G.1 tiene preservada la comprensión verbal con déficits en la fluidez verbal, así como la atención. El G.2 tiene un perfil de afectación en el desarrollo social y comunicativo.
(Kao et al., 1994) (96)	Estudio prospectivo	N=28 pacientes con MB: -Sexo (MS/F): N= 19/9	Mediana: 6 AÑ y 10 ME. Rango: 1-16 AÑ		CRG+IC+dosis adicional en la FP+QMT	SB/ BSID/WISC-R		4 años después del TTO los pacientes perdieron casi 7 puntos de media en el CI total
(Carrie et al., 2005) (97)	Estudio piloto	N=22 pacientes con MB de RE	M=9.9 AÑ. Rango:5.1-15.8 AÑ		IC (HFRT) +dosis adicional en FP y supratentorial	WAIS-R/WISC-III/WPPSI-R		2 años después, el CI total estaba dentro del promedio y no había habido una disminución después del TTO.
(Abayomi et al., 1990) (98)	Estudio retrospectivo.	N=3 pacientes con MB	2, 3 y 10 AÑ	12 y 15 AÑ	CRG+IC+ dosis adicional en la FP	WISC-R		Los 3 pacientes tenían un CI total por debajo del promedio, además de problemas académicos.
(Silverman et al., 1984) (99)	Estudio transversal	N=6 pacientes con MB N=6 sujetos control, hermanos de la misma edad	<18AÑ		CRG+ IC	WISC-R/WAIS-R WRAT PPVT BVRT		La mayoría de los pacientes con MB obtuvieron diferencias significativamente más bajas

							Bender Visual Motor	que sus hermanos en el CI total, verbal y no verbal.
(Slavc et al., 1994) (100)	Estudio de cohortes	N=37pacientes con tumores en el SNC: -N=4 pacientes con MB - Sexo (MS/F): N=2/2	Rango: 6-8 AÑ		CRG+ RAD+QMT		HAWIK-R CBCL Escala de Lansky	Todos los pacientes con MB obtuvieron puntuaciones limítrofes en el CI total.
(Palmer et al., 2003) (101)	Estudio retrospectivo.	N=50 pacientes con MB. - Sexo (MS/F): N=34/16	Mdn:8.46 AÑ Rango: 2.26-15.76 AÑ		CRG+IC+refuerzo adicional en la FP+con/sin QMT		WISC-R/III/WAIS-III	Los pacientes tenían un EIQ por debajo del promedio, 7 años después del diagnóstico.
(Brown et al., 1992) (102)	Estudio retrospectivo de caso único	Caso único con MB, sexo masculino	5 AÑ	12 AÑ	CRG+RAD		WISC-R WJ-III COG RAVLT Rey-O The Cowboy Story Prueba Lindamood de Conceptualización Auditiva TMT	El niño con MB tiene un CI total dentro del promedio bajo, tras 7 años desde el TTO. La flexibilidad cognitiva, la memoria verbal y visual están deterioradas.
(Lewis & Murdoch, 2010) (103)	Estudio de caso único	Caso único de MB con SFP/SMC, sexo femenino	10 AÑ	14.1AÑ	CRG+IC (STRT)+ dosis adicional en FP+QMT		CELF-4 PPVT-III TOPS 2-Adolescent TLC-E	El adolescente preserva habilidades lingüísticas generales, pero no las de alto nivel.
(Nishiyama et al., 1994) (104)	Estudio de caso único	Caso único de MB, sexo femenino y su gemela sana	3 AÑ y 9 ME	7 AÑ y 5 ME; 8 AÑ y 5 ME; 9AÑ y 9 ME.	CRG+RAD+dosis adicional en FP+QMT		WISC-R Test del Árbol	La niña tiene un funcionamiento intelectual total muy por debajo del promedio, 6 años después del TTO.
(Scott et al., 2001) (105)	Estudio de cohortes	N=6 pacientes con tumores en la FP: -N=2 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=2/0	-Paciente 1: 2AÑ y 11ME -Paciente 2: 3 AÑ y 6ME	-Paciente 1: 5 AÑ; 8 AÑ y 9 ME -Paciente 2: 8 AÑ y 5ME; 11 AÑ y 10 ME	RAD+dosis adicional en FP		WPPSI-R/WISC-III PM WORD Rey-O WRAML	Ambos pacientes con MB 7 años después del TTO, tenían déficits visoespaciales, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.
(Chapman et al., 1995) (106)	Estudio retrospectivo	N=15 pacientes con tumores en la FP: -N=13 pacientes con MB -Sexo (MS/F): N=7/6	M=5.66 (4.08) Rango: 11 ME-14 AÑ		CRG+ IC		WISC-R/ WAIS-R	Factores como la edad y complicaciones perioperatorias se asociaron a un peor rendimiento intelectual.

ABAS-II, *The Adaptive Behavior Assessment System– Second Edition Parent Form* ; ABMT, *quimioterapia de dosis alta con rescate de células madre*; ANT, *Amsterdam Neuropsychological Tasks*; AÑ, años; ; ASQ, *The Ages and Stages Questionnaire*; BASC-2 SRP, *Behavior Assessment System for Children, Second Edition*; BNT, *Boston Naming Test*; BOT-2, *Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition*; BRI, *Behavioral Regulation Index*; BRIEF, *Behavior Rating Inventory of Executive Function*; BRS, *Behavior Rating Scale* ; BSID, *Bayley Mental Scale of Infant Development*; BVRT, *Benton Visual Retention Test*; CAPE, *The Children’s Assessment of Participation Enjoyment* ; CAVLT, *Children’s Auditory Verbal Learning Test*; CBCL, *Achenbach’s Child Behavior Checklist*; CCNU, *Iomustina oral*; CDDP, *cisplatino intravenoso*; CELF, *Clinical Evaluation of Language Fundamentals*; CERQ, *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire*; CHRNB, *Children’s Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*; CMS, *Children Memory Scale*; COPM, *The Canadian Occupational Performance Measure*; COWAT, *Controlled oral word association test*;

CPM, Colored Progressive Matrices test; CPT, Conners Continuous Performance; CRG, Cirugía; CRT, conventional radiation therapy; CRS-93, Conners' Rating Scale-93; CT, The Category Test; CTT, Color Trails Test; CVLT, California Verbal Learning Test; Cyclo, ciclofosfamida intravenosa; DAS, Differential Abilities Scale; DIAS, Diagnostic Instrument Apraxia of Speech; D-KEFS, Delis-Kaplan Executive Function System; DTVP-2, Developmental Test of Visual Perception-2; DVE, drenaje ventricular externo; EOWPVT-R, Expressive One-Word Picture Vocabulary Test-Revised; EQ-i:YV, Emotional Quotient Inventory; ERT, Emotion Recognition Task; F, Femenino; ; FAS, Prueba de Fluencia verbal; FMH, Performance scale, Fertigkeitenskalen Münster-Heidelberg; FP, fosa posterior; FTT, finger tapping task; G, Grupo; GDS, Gordon Diagnostic System; GMDS-R, Griffiths Mental Developmental Scale Revised; G.SRT, grupo dosis estándar de radioterapia; HAWIK-R, Hamburg-Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; HFRT, radioterapia hiperfraccionada; IC, irradiación craneoespinal; ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale; IMRT, radioterapia de intensidad modulada; IT, quimioterapia intratecal; ITPA, Illinois test psycholinguistic abilities; JLO, Judgement of Line Orientation; K-ABC I/II, Kaufmann-Assessment Battery for Children; KAVLT, K-Auditory Verbal Learning Test (versión coreana); KCFT, Korean version of the Rey Complex Figure Test; K-MPC, K-ABC Mental Processing Composite; K-NR Kaufman-Assessment Battery for Children, "Number Recall"; KPI, Karnofsky performance index; K-RI Kaufman-Assessment Battery for Children, "Riddles"; K-SEQ, K-ABC Sequential Processing; K-SIM, K-ABC Simultaneous Processing; Leiter-R, Leiter International Performance Scale-Revise; M, media; MB, Meduloblastoma; MBP, primary medulloblastoma without metastasis; MBR, relapsed medulloblastoma without metastasis; MBRM, primary medulloblastoma with metastasis; MC, mutismo cerebellar; ME, meses; Mdn: Mediana; MS, masculino; M0, ausencia de metastasis; M1, células tumorales en el líquido cefalorraquídeo; M+: células tumorales en el espacio subaracnoideo o fuera del sistema nervioso central; MINI-KID, Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents; MLU, Mean Length of Utterance; MOOP QMT, mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone; MSCA, McCarthy Scales of Children's Abilities; MTX, Metotrexato; NEPSY-II - Bateria Neuropsicologica infantil; NIS, Neuropsychological impairment scale; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; PIAT, Peabody Individual Achievement Test; PDMS-2, Peabody Developmental Scale; PLS, Preschool Language Scale; PM, Annett's PegMoving test; PMT-5, the Peg Moving Task; PPT, Purdue Pegboard Test; PPVT, Peabody Picture Vocabulary Test; PRI, Perceptual Reasoning Index; PSI, Processing Speed Index; QMT, quimioterapia; QMTC, quimioterapia convencional; QMTI, quimioterapia intraventricular; QMTN, quimioterapia neoadyuvante; RA, Riesgo alto; RAD, radioterapia; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RB, Riesgo bajo; RE, Riesgo estándar; Rey-O, Rey-Osterrieth Complex Figure; RKMT, Rey-Kim Memory Test; RM, Riesgo medio; RP, Radioterapia de protones; RPM, Raven's standard progressive matrices; RIAS, Escala Intelectual de Reynolds; RINB, Reitan-Indiana Test Battery; RRT, dosis reducida de radioterapia; RVDLT, Rey Visual Design Learning Test; SB, Stanford-Binet Intelligence Scale; SCWT, Stroop color and word test; SCL-90, Symptom Checklist; SDQ, Difficulties Questionnaire; SEM., semanas; SFP, Síndrome de la fosa posterior; SMC, Síndrome de mutismo cerebeloso; SPPC, Hatter Self-Perception Profiles; SRT, Simple Reaction Time; STRT, radioterapia fraccionada; TAMC, células madre autólogas; TAP, Tests for attention performance; TLC-E, Test of Language Competence-Expanded Edition; TMT, Trail Making Test; TOL, Tower of London; TOMAL, Test of Memory and Learning; TOPS 2-Adolescent, Test of Problem Solving 2-Adolescent; TPT, Tactual Performance Test; T-SP, Speed Tapping Test; TT, Token Test; TTO, tratamiento; V, Vincristina; VABS, Vineland Adaptive Behavior Scale; VCI, Verbal Comprehension Index; VCR, vincristina intravenosa; VLMT, Verbal learning + memory test; VMI, Developmental Test of Visual-Motor Integration; VOT, Hooper Visual Organization Test; VPT, Visual Perception Test; WASI, Wechsler Abbreviates Scale of Intelligence; WAIS-R/III/IV, Wechsler Intelligence Scale for Adults; WCST, Wisconsin card sorting test; Wee FIM, The Functional Independence Measure for Children; WIAT, Wechsler Individual Achievement Test; WISC-R/III/IV, Wechsler Intelligence Scale for Children; WJ-III COG, Woodcock-Johnson III Test of Cognitive Abilities; WMS-R, Wechsler Memory Scale, Revised; WMTB-C, Working Memory Test Battery for Children; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence; WRAML3, Wide Range Assessment of Memory and Learning; WRAT-3, Wide Range Achievement Test-Third Edition; WUEP-KD, Wuerzburg Intelligence Short Diagnostics; XRT, radiación fotónica contemporánea.

3.3. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS

3.3.1. FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL Y/O DESARROLLO COGNITIVO GLOBAL

Según Weschler (1994) y Gardner (1995), la inteligencia se describe como “la capacidad de un individuo para actuar con una finalidad y resolver problemas, que permiten al sujeto adaptarse y desenvolverse a las exigencias del ambiente”. El funcionamiento cognitivo global se expresa en cociente de desarrollo o cociente intelectual total (CIT), proporcionando una medida de la posición del sujeto dentro de su grupo normativo, es decir de la misma edad. También se puede obtener dos puntuaciones mediante la valoración de las escalas verbales y manipulativas: el cociente intelectual verbal (CIV) y el cociente intelectual manipulativo (CIM).

La mayoría de los pacientes con meduloblastoma obtuvieron puntuaciones medias y medianas en el rango bajo dentro del promedio normal en el cociente intelectual global (14, 17, 20, 21, 22, 23, 26, 28, 29, 34, 40, 42, 44, 49, 56, 59, 60, 61, 64, 67, 69, 70, 72, 74, 77, 78, 79, 85, 86, 101, 102). Otros estudios indican que la media del CIT se encuentra en el rango limítrofe de inteligencia en estos pacientes (24, 37, 53, 76, 92). Mientras que otros sujetos muestran una discapacidad intelectual leve, el CIT medio se encuentra en el rango extremadamente bajo (25, 31, 48, 87, 89, 104). Algunos estudios que sólo indican el rango del CIT en el total de los pacientes objetivan que más del 50% de pacientes tienen puntuaciones por debajo de la media (30, 32, 63, 38, 46, 54, 91, 98, 106, 100).

Otros autores (Law et al., 2017; Ris et al., 2013; Rueckriegel et al., 2015; Levitch et al., 2022; Kao et al., 1994; Kahalley et al., 2019) señalan puntuaciones dentro del promedio normal. Aunque cabe destacar que todos los estudios que comparan las puntuaciones de los pacientes con sujetos sanos de la misma edad indican puntuaciones significativamente más bajas en supervivientes con MB⁹, es decir el funcionamiento cognitivo está por debajo de la edad esperada.

Estudios que obtuvieron medidas de CIV y CIM, observaron que los pacientes con MB tienen un desempeño significativamente mejor en las pruebas verbales que manipulativas (17, 21, 22, 24, 29, 53, 56, 67, 69, 72, 74, 76, 77, 79, 89, 95, 100, 102, 104).

3.3.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

La velocidad de procesamiento es la capacidad para procesar y responder a la información visual o auditiva con rapidez y eficacia. Diversos estudios que utilizan los subtests de claves y búsqueda de símbolos indican alteraciones graves en la velocidad de procesamiento en supervivientes de MB (20, 21, 22, 25, 26, 31, 34, 51, 59, 62, 63, 64, 66

⁹ MB: Meduloblastoma

71, 75, 89, 93, 105). Además, concluyen que la velocidad de procesamiento es la función neurocognitiva más afectada en pacientes con MB.

Otros estudios que utilizan el test Continuous performance test (CPT) y medidas de potencial relacionado con el evento (ERP), señalan que no hay diferencias significativas en los resultados de tiempo de reacción ante estímulos visuales simples, tareas de procesamiento semántico con estímulos auditivos y visuales comparado con los sujetos controles (78, 88, 90). Sin embargo, varios estudios (Reeves et al., 2006; Ottensmeier et al., 2020) sí que muestran déficits en el tiempo de reacción ante estímulos visuales simples y estímulos visuales cambiantes en los sujetos utilizando el instrumento CPT.

Déficits en la velocidad de procesamiento se han correlacionado con puntuaciones bajas en atención, memoria de trabajo, coordinación motora fina (189). Reeves et al. (2006) asociaron un aumento en el tiempo de reacción con un peor rendimiento en tareas atencionales. Levitch et al. (2022) contemplaron correlaciones en la velocidad procesamiento con fatiga mental. Y Kieffer-Renaux et al. (2007) observaron una disminución en el procesamiento de la información en tareas visoconstructivas, esto puede indicar una relación entre la velocidad de procesamiento y destreza manual.

Diversos autores indican que alteraciones en la velocidad de procesamiento se deben a lesiones en la sustancia blanca.

3.3.3. ATENCIÓN

Los resultados sugieren que los pacientes con MB tienen déficits en los procesos atencionales: tanto en la capacidad para detectar un estímulo relevante mientras inhibe el procesamiento de estímulos irrelevantes, ya sea un estímulo externo o interno, y por otro lado la capacidad de cambiar el foco de atención entre tareas de forma fluida y rápida (23, 24, 29, 36, 39, 40, 51, 52, 59, 60, 62, 63, 74, 76, 78, 88, 94). En cuanto a la atención sostenida, algunos estudios que utilizaron programas informatizados como el CPT para evaluar la función, indicaron que los pacientes con meduloblastoma no tienen déficits para mantener una respuesta durante un período de tiempo prolongado (23, 70, 78, 90). Por otro lado, diversas investigaciones (Maddrey et al, 2005; Reeves et al., 2006; Brown et al., 1992; Khajuria et al., 2015) sí que corroboran una alteración en la atención sostenida y fluctuaciones en la atención, en este último estudio supervivientes de meduloblastoma mostraron signos de anormalidad en la red de alerta, con una reducción del estado de alerta tónico y un estado de alerta fásico normal. Es decir, los pacientes pueden mostrar una mayor dificultad para mantener el nivel de vigilancia cuando no hay una señal de aviso previa a la aparición del estímulo en una situación específica. Riva et al. (1989) sugieren que existe un componente motivacional en las tareas informatizadas y es por ello por lo que no se observan déficits en la atención sostenida en niños y adolescentes con MB.

Los cuestionarios que evalúan problemas de internalizados, externalizados y un factor mixto, informan que padres de niños con meduloblastoma encuentran déficits de atención

e hiperactividad (24, 39, 42, 63, 74, 80). Y los problemas de déficits de atención e hiperactividad se correlacionaron con bajas competencias sociales según el estudio de (42).

3.3.4. MEMORIA

Pacientes con MB tienen una alteración en las funciones mnésicas de forma global y dificultades para adquirir conocimientos (23, 24, 26, 29, 37, 50, 65, 66, 70, 17, 86). Teniendo en cuenta las modalidades específicas de la memoria, se observaron déficits más severos en la memoria visual a comparación de la memoria verbal (23, 24, 79, 54, 65, 70). En la memoria visual, tanto el recuerdo inmediato como el recuerdo diferido está alterado (29, 94, 102). En la memoria verbal, se observan déficits en la codificación, recuperación y reconocimiento de la información almacenada durante un período prolongado de tiempo (23, 24, 52, 59, 60, 65, 70, 73, 76, 83, 105). Así como la capacidad para adquirir nuevos aprendizajes (24, 31, 66). Sin embargo, Nagel et al. (2006) percibieron una capacidad de aprendizaje al mismo ritmo que los sujetos sanos, incluso ambos grupos utilizaron estrategias de agrupación semántica del mismo modo. Diversos estudios (Maddrey et al., 2005; Levitch et al., 2022; Reeves et al., 2006; Nagel et al., 2006) indican mejores resultados en la memoria verbal a largo plazo en comparación con la memoria verbal inmediata, esto puede sugerir que los problemas de memoria verbal en sujetos con meduloblastoma provienen de dificultades en la codificación de la información más que en la recuperación (24, 59, 66, 83). Incluso Khajuria et al. (2015) percibieron que niños y jóvenes-adultos supervivientes presentan falsos positivos, palabras que no habían sido presentadas antes las califican como ya presentes, y una mayor interferencia en las palabras que no son relevantes.

En cuanto a la capacidad para recordar información verbal sobre historias cortas, memoria lógica, los pacientes mejoran en el rendimiento de estas pruebas evidenciando déficits moderados sólo en el 38% de los supervivientes u obteniendo puntuaciones dentro del promedio (70, 102). Sólo dos estudios (Quintero-Gallego et al., 2006; di Rocco et al., 2010) evaluaron el aprendizaje procedimental en niños y adolescentes con meduloblastoma, y localizaron que estos tenían dificultades para aprender secuencias motoras pese a preservar las habilidades visomotoras. También mostraron dificultades para adquirir conocimientos sociales y culturales (25).

3.3.5. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Los sujetos con MB tienen puntuaciones significativamente bajas en el índice de organización/razonamiento perceptivo, expresada como las habilidades constructivas, formación de conceptos visuales, análisis y procesamiento visual simultáneo, así como en tareas perceptivo-motoras (20, 26, 31, 50, 51, 54, 63, 71, 93, 105). En las tareas perceptivo-motoras se observaron dificultades en la motricidad fina bilateral y secuenciación motora (54, 66, 71, 91, 93). Varios estudios hallan déficits significativos en

habilidades visoespaciales en la tarea de copia del test de la figura compleja de Rey-Osterrieth (24, 29, 40, 52, 82). Además de alteraciones de integración visomotora en niños y jóvenes adultos con meduloblastoma (38, 66, 71, 76, 77). Quintero-Gallego et al. (2006) no encontraron déficits en las habilidades visomotoras, aunque cuando tuvieron en cuenta el tiempo de reacción sí que había un peor rendimiento en el grupo con MB.

3.3.6. LENGUAJE

El lenguaje es la función cognitiva menos afectada en sujetos con meduloblastoma, con menos porcentaje de pacientes que tienen déficits o secuelas a largo plazo (24, 63). Se han obtenido resultados en el índice de comprensión verbal, que expresa habilidades de creación de conceptos verbales y relación entre estos, comprensión social, conocimientos adquiridos e intuición verbal. Los pacientes alcanzaron puntuaciones dentro del rango promedio normal y por debajo del promedio (20, 28, 34, 51, 75). Dos estudios (Khalil et al., 2019; Saury & Emanuelson, 2011) indicaron puntuaciones dentro del rango extremadamente bajo.

Aunque después del tratamiento quirúrgico sí se encontraron en mayor medida pacientes con afectación grave del lenguaje, debido a la acumulación de líquido cefalorraquídeo en el cerebro, llegando en algunos casos a desarrollar el síndrome de mutismo cerebeloso o síndrome cerebeloso cognitivo afectivo. Los niños presentaron déficits en el lenguaje expresivo caracterizándose por un lenguaje lento y monótono o disártrico, incapacidad para emitir sonidos, con errores gramaticales y fonémicos (77, 82, 88, 95). Aun así, la comprensión verbal está preservada en estos pacientes (13, 95). Las habilidades lingüísticas de alto nivel, referidas a la interpretación de inferencias y lenguaje figurado o pragmático, estaban alteradas 4 años después en un adolescente que había desarrollado el síndrome posteriormente a la cirugía (103).

La mayoría de los pacientes mostraron dificultades para evocar palabras fonéticas y palabras que pertenecen a la misma categoría semántica (13,40, 95).

3.3.7. FUNCIONES EJECUTIVAS

En general, la mayoría de los pacientes tienen déficits en las funciones ejecutivas, con mayores dificultades en adaptar la conducta y pensamientos a situaciones cambiantes o novedosas, y planificar u organizar una tarea (23, 24, 26, 33, 39, 40, 63, 68). No obstante, dos estudios (Brinkman et al., 2012; Ribí et al., 2005) indicaron que 12 y 20 años después del diagnóstico respectivamente, el 25% y 36% de los adultos supervivientes de meduloblastoma no evidenciaron deterioro en las funciones ejecutivas.

Los padres y profesores de niños con MB también comunicaron disfunciones en el funcionamiento ejecutivo (20, 46). Un 62% de los padres y un 85% de los profesores indicaron déficits en las funciones ejecutivas de niños. En contraste con el estudio de Câmara-Costa et al. (2017), que no notificaron disfunciones en el funcionamiento ejecutivo.

En el presente estudio se encontraron puntuaciones por debajo de la media obtenidas del índice de memoria de trabajo y en tareas de estímulos visuales, indicando que los pacientes presentan alteraciones significativas para mantener información verbal y no verbal durante un período breve y manipularla cuando la información ya no está accesible (20, 23, 25, 26, 28, 29, 33, 39, 51, 62, 68, 105). Sin embargo, investigaciones pasadas (Câmara-Costa et al., 2017; Eaton et al., 2021; Kahalley et al., 2019) indicaron que las puntuaciones estaban dentro del promedio. El factor de libertad de distracción evalúa la capacidad de atención, memoria de trabajo y control mental del niño, mostrándose menos afectado en niños con meduloblastoma (17, 31).

En cuanto a la flexibilidad cognitiva, 21 niños no presentaron déficits 5-6 semanas después del tratamiento. Aunque estudios que evalúan a niños y adolescentes a partir de los 4 meses, 2 y 3 años después del diagnóstico respectivamente, observan que los sujetos presentan errores perseverativos en tareas que demandan un cambio de estrategias cognitivas en respuesta a contingencias ambientales (40, 59, 91).

Por otro lado, sólo un estudio que evalúo procesos de inhibición cognitiva indica que los sujetos con MB tienen una resistencia a suprimir información irrelevante, generando una interferencia sobre las tareas que se consideran relevantes (40).

Mulhern et al. (2001) señalan que niños y jóvenes adultos obtienen mejores resultados en el razonamiento verbal abstracto en comparación con el no verbal, es decir tienen una mayor capacidad para interpretar ideas o conceptos verbales que para seguir secuencias lógicas visuales. El estudio de Callu et al. (2008) también indican dificultades de cálculo mental.

3.3.8. IDENTIFICACIÓN, CONTROL COGNITIVO EMOCIONAL Y PROBLEMAS CONDUCTUALES

Los pacientes con meduloblastoma identifican las emociones negativas como emociones más neutrales (14). Agnihotri et al. (2012) observaron que un superviviente adolescente de MB tenía dificultades para reaccionar y discriminar emociones de ira, asco, miedo, tristeza, así como emociones neutrales. En tareas de control cognitivo de las emociones, los pacientes tienen que prestar atención a la música o a la letra de la canción utilizando condiciones congruentes o incongruentes, música feliz con una voz a capella de letras tristes o a la inversa. Los sujetos tuvieron un tiempo de reacción más lento y eran menos precisos cuando tenían que prestar atención sólo a la música e ignorar la letra de la canción en ambas condiciones incongruentes. Cuando los pacientes tenían que prestar atención a la letra de la canción, pero no a la música en la condición incongruente de música feliz y lírica triste, fueron menos precisos. Aunque en ambas condiciones incongruentes, el tiempo de reacción fue más lento. Estos datos reflejan desregulación emocional en niños y adolescentes con MB (14). En el estudio de Law et al. (2017), niños y jóvenes adultos supervivientes mostraron déficits de regulación emocional positiva, es

decir, no utilizaron estrategias adaptativas de reevaluación positiva ante eventos negativos o estresantes. Sin embargo, no emplearon estrategias de afrontamiento negativas ante eventos negativos como rumiaciones o pensamientos catastróficos (33).

En los cuestionarios de comportamiento infantil en la versión para padres y autoinformes, que evalúan problemas conductuales y emocionales, los resultados obtenidos en los cuestionarios para padres indican que los niños con MB tienen conductas de internalización significativas sobre todo sintomatología ansiosa y depresiva, y en menor medida también presentaron quejas somáticas y aislamiento social (39, 63, 76, 91, 94). Dos estudios (De Witte et al., 2017; di Rocco et al., 2010) identificaron comportamientos desadaptativos como rasgos infantiles con labilidad emocional y desinhibición conductual. Szentes et al. (2018) observaron que niños y adolescentes, padecen ansiedad por separación, estrés postraumático y trastornos compulsivos. Los síntomas psicopatológicos no se correlacionaron con los resultados de CI total (20).

Otros niños desarrollaron el síndrome cerebeloso cognitivo afectivo teniendo un perfil de afectación en el desarrollo social, comunicativo y afectivo. Mostrando signos de irritabilidad, evitación del contacto visual y físico, lenguaje estereotipado y comportamiento desinhibido (95).

3.3.9. EFECTOS DEL TRATAMIENTO EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

Mediante la obtención de resultados de análisis univariados en los artículos incluidos del presente estudio, se ha evidenciado que los pacientes que han recibido mayores dosis total de irradiación cerebral manifiestan puntuaciones más bajas en medidas de cociente intelectual (28, 85, 106, 116, 142, 211, 275). Los pacientes con meduloblastoma que son de riesgo medio, cuyas dosis recibidas en el neuroeje eran de 23.4 o 25 Gy, tenían puntuaciones significativamente más altas que los pacientes de riesgo alto, con dosis totales de irradiación craneoespinal de 35 Gy o más. (48, 103, 167, 275, 290). Cuando los sujetos de riesgo alto o de riesgo medio son menores de 7 años en el momento de diagnóstico, hay una disminución significativa en el funcionamiento cognitivo a lo largo del tiempo (48, 103, 167).

Moxon-Emre et al. (2014) examinaron si la dosis de irradiación craneoespinal y dosis adicionales en la fosa posterior o en el lecho tumoral tienen un impacto en las funciones cognitivas de niños y adolescentes con meduloblastoma, vieron que el grupo que fueron tratados con dosis reducidas (18-23.6 Gy) y dosis adicional en el lecho tumoral tenían puntuaciones más estables a lo largo de tiempo y sin disminución del CIT, en comparación con pacientes que tuvieron dosis de refuerzo en la fosa posterior o con dosis totales más altas (47).

No obstante, dos artículos no encontraron una correlación con la dosis de radioterapia y los déficits neuropsicológicos (24, 59). Tampoco detectaron que la dosis de radiación se

asociara a déficits mnésicos en el estudio de Nagel et al. (2006). La administración de quimioterapia no tiene un efecto significativamente negativo en el cociente intelectual (67, 86, 96, 101). La quimioterapia neoadyuvante, tampoco tiene un efecto positivo en los resultados neurocognitivos en comparación con la quimioterapia adyuvante (116). El estudio de Oyefiade et al. (2019) sí que identificaron un aumento en el CIT en pacientes que fueron tratados con quimioterapia.

El estudio de Szentes et al. (2018) compararon, entre grupos de pacientes con meduloblastoma, diferentes dosis de radiación y la aplicación de quimioterapia de altas dosis. Observaron que sujetos con bajas dosis de radioterapia sin quimioterapia lograron mejores puntuaciones en el CI global que pacientes con altas dosis de radioterapia y con quimioterapia de altas dosis, quienes obtuvieron puntuaciones extremadamente bajas en el CIT, indicando una inteligencia limítrofe. Varios estudios (Rutkowski et al, 2005; Ris et al., 2013; Ottensmeier et al., 2015) también indicaron un mayor impacto en el CI cuando en el tratamiento combinan la radioterapia con la quimioterapia (38, 43, 50, 55). Las funciones ejecutivas fueron las más afectadas en estas combinaciones de tratamiento (50, 55). Otros estudios observaron que hay déficits en la velocidad de procesamiento motora y psicomotora sin importar el tipo de tratamiento o la dosis total recibida de irradiación craneoespinal (68, 71, 75, 93).

En cuanto al tipo de radioterapia, la administración de la radioterapia hiperfraccionada (HFRT) parece no tener una repercusión tan grave en los resultados neurocognitivos en niños y adolescentes con meduloblastoma como otros tipos de radioterapia. (79, 81, 97). Incluso se contempla una estabilidad en el funcionamiento cognitivo con el tiempo, entre los 2 y 5 años después del tratamiento (28, 97). La radioterapia de protones también se asocia a puntuaciones más estables a lo largo del tiempo en comparación con la radioterapia de fotones, además de mejores puntuaciones en pruebas de razonamiento perceptivo y memoria de trabajo (75).

3.3.10. EFECTOS DE LA EDAD EN EL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO SOBRE EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

Diversos estudios han examinado mediante análisis univariados, el factor de la edad sobre el impacto en el funcionamiento cognitivo en sujetos con meduloblastoma. Pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico o en el inicio del tratamiento, en un rango de edad de 3 años y 10 años, obtuvieron resultados neurocognitivos significativamente más bajos. (21, 23, 24, 25, 26, 32, 37, 41, 43, 53, 60, 62, 70, 74, 78, 86, 87, 96, 106, 99, 101). Palmer et al. (2003) examinaron que los pacientes mayores de 11 años mostraban puntuaciones estables en el CIT y que había una ligera disminución a partir de los 2 años desde el diagnóstico, contrariamente a los pacientes más jóvenes que había una pérdida del funcionamiento cognitivo más rápida y continúa.

Sin embargo, distintas investigaciones (Levitch et al., 2022; Yang et al., 1997; Szentes et al., 2018; Walter et al., 2019; Reeves et al., 2006; Jain et al., 2008; Carrie et al., 2009) no observaron correlaciones significativas entre resultados neuropsicológicos y la edad en el momento de diagnóstico o radiación.

El bajo cociente de inteligencia manipulativo e índice de razonamiento perceptivo está relacionado con la edad en el momento de diagnóstico (41, 53, 71). Otros estudios indican que los resultados de pruebas manipulativas no se correlacionan con la edad (21,53)

Se ha evidenciado que las funciones ejecutivas están relacionadas con la edad en el momento de diagnóstico, presentando déficits ejecutivos más graves en pacientes más jóvenes (23, 24, 35, 62). También se ha correlacionado positivamente la edad en el momento del tratamiento y la fluidez semántica (40). Déficits de memoria más graves se asociaron a una edad más joven en el momento de diagnóstico (37). Y una edad más joven se ha asociado con peores habilidades de lectoescritura (26).

3.3.11. EFECTOS DE FACTORES PERIOPERATORIOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

Los factores perioperatorios que se han tenido en cuenta son la hidrocefalia, derivación ventriculoperitoneal y síndrome de mutismo cerebeloso. En cuanto a la derivación ventriculoperitoneal, tratamiento quirúrgico para tratar la hidrocefalia, se ha mostrado una correlación entre este factor y déficits neuropsicológicos (17, 24, 47, 96, 106). Con puntuaciones significativamente más bajas en el funcionamiento visomotor y organización perceptiva (17). Sin embargo, otro estudio indica que niños con DVP ¹⁰ puntúan más alto en el cociente intelectual total (74). La hidrocefalia no mostró un efecto significativo en el funcionamiento intelectual de niños con meduloblastoma (67). Pero sí tuvieron un rendimiento más pobre en la velocidad de procesamiento (89). Además de mayores déficits en la memoria procedimental (39).

Los sujetos que han desarrollado mutismo cerebeloso tienen un rendimiento significativamente más bajo en las pruebas neuropsicológicas que pacientes sin el síndrome (21, 47, 43, 54, 75). Dos estudios (Carrie et al., 2020; Câmara-Costa et al., 2015) observaron puntuaciones más bajas en velocidad de procesamiento en niños y jóvenes adultos que habían evolucionado a un mutismo cerebeloso después de la cirugía. Por otro lado, otros estudios no observaron diferencias significativas entre los pacientes con mutismo y sin mutismo cerebeloso (58, 80).

3.3.12. EFECTO DEL TIEMPO EN LOS RESULTADOS COGNITIVOS

En el presente estudio se ha tenido en cuenta la evolución del funcionamiento cognitivo en diferentes periodos de tiempo. Varios estudios que utilizaron un modelo de regresión lineal para predecir el cambio y/o disminución del funcionamiento cognitivo global entre 2

¹⁰ DVP: Derivación ventriculoperitoneal

y 15 años después del diagnóstico o tratamiento, mostraron que los pacientes con meduloblastoma tienen una tasa de disminución de 0.9 a 8.7 puntos al año, con un total de disminución de 4 a 20 puntos en el CIT (21, 28, 31, 43, 48, 79, 85, 86, 92, 96, 101). Los sujetos que obtuvieron mayores puntuaciones en el CIT al inicio de la valoración habían perdido más puntos al año que aquellos con puntuaciones menores (21, 32, 85, 96, 101). Otros sujetos con MB que no tenían déficits cognitivos o puntuaciones en el rango bajo dentro del promedio ganaron entre 5.5 y 9.3 puntos en el CIT (32, 96). En la tabla 4 se puede observar la pendiente del modelo lineal de cada estudio. (Tabla 4: Anexo 3).

Otros estudios que utilizaron análisis univariados, mostraron que el tiempo de evolución entre 2 y 6 años desde el diagnóstico en los supervivientes de meduloblastoma tiene un impacto significativo sobre funcionamiento cognitivo, hay una correlación negativa entre el tiempo de seguimiento y el CIT (21, 25, 26, 31, 41, 53, 59, 67, 69, 70, 90). El estudio de Palmer et al. (2003) indica que hubo diferencias significativas entre los 3, 4 y 5 años después del diagnóstico, pero no en los dos primeros años ni a partir de los 6 o 7 años después del diagnóstico. Dos investigaciones (Maddrey et al., 2005; Mulhern et al., 2001) observaron mayores déficits en la memoria verbal a medida que aumentaba el tiempo desde el diagnóstico. Y también una disminución significativa en la memoria de trabajo y en habilidades numéricas (26). Sin embargo, algunos estudios indicaron que a lo largo del tiempo no hubo diferencias significativas en los resultados neurocognitivos (20, 34, 49, 56, 61, 66, 71, 81, 97). Tanto en el CIT como en comprensión verbal, velocidad de procesamiento y organización perceptiva (34).

4. DISCUSIÓN

4.1. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Considerando los resultados de los estudios revisados, podemos destacar que existen hallazgos consistentes de un funcionamiento cognitivo significativamente por debajo de la edad esperada en supervivientes con meduloblastoma. Con déficits más graves en las siguientes funciones: atención selectiva y alternante, velocidad de procesamiento, memoria visual, memoria verbal inmediata, habilidades visoespaciales y visoconstructivas, motricidad fina bilateral y funciones ejecutivas. Los resultados más consistentes explican la influencia de las dificultades de atención y velocidad de procesamiento sobre el rendimiento en las pruebas de memoria y capacidad de aprendizaje.

La revisión actual evidencia que existen múltiples factores que afectan significativamente al deterioro neurocognitivo de pacientes con meduloblastoma, como el paso del tiempo desde el diagnóstico, la edad en el momento de diagnóstico, las dosis de radioterapia, derivación ventriculoperitoneal y mutismo cerebeloso. La edad en el momento de diagnóstico, en menores de 10 años, y la dosis de radiación tienen un impacto relevante sobre las puntuaciones de los resultados cognitivos. Aunque no ha sido objetivo del estudio, algunos autores explican que los pacientes más jóvenes tienen déficits de volumen en la sustancia

blanca, debido a que el desarrollo de la sustancia blanca se alcanza hasta los 20 años. Y que mayores dosis de radiación se correlaciona con lesiones en la sustancia blanca. Por tanto, estos hallazgos podrían explicar los déficits neuropsicológicos (25). El tiempo de evolución también tiene un efecto negativo en las puntuaciones de inteligencia, nuestro estudio encontró resultados por debajo de la media en los pacientes meses después del diagnóstico y/o tratamiento, aunque la disminución empieza a ser más significativa después de los 2 años desde el tratamiento, tal y como indican investigaciones previas.

4.2. IMPLICACIONES PARA LA PRACTICA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Investigaciones futuras deberían considerar la importancia de utilizar baterías neuropsicológicas con validez ecológica que evalúen diferentes áreas de funcionamiento cognitivo, no sólo el cociente intelectual, y en las que el tiempo de administración sea reducido debido a las dificultades atencionales de los pacientes, así como el empleo de las pruebas en el contexto hospitalario. También se debe tener en cuenta el entorno familiar de los niños y jóvenes-adultos diagnosticados de meduloblastoma, con tal de observar si el nivel educativo de los padres y la falta de recursos está afectando en mayor medida al funcionamiento cognitivo de los pacientes. E incluir si existen problemas auditivos y visuales que puedan estar dificultando o afectando a los resultados cognitivos.

Una duda que surge en esta revisión actual es si hay o no un mantenimiento de la capacidad intelectual en algún periodo de tiempo desde el diagnóstico o tratamiento, ya que solamente el estudio de Palmer et al. (2003) pudo responder a esta pregunta.

4.3. LIMITACIONES DE LOS HALLAZGOS

Las limitaciones del estudio actual es incluir estudios de caso único y falta de grupo control debido a una pequeña muestra en las investigaciones resultado de la tasa de supervivencia, sobre todo en niños pequeños y efectos secundarios de los tratamientos. Tampoco se han considerado las dificultades académicas, calidad de vida relacionada con la salud e independencia funcional en actividades de la vida diaria e instrumentales, que nos daría una visión global de la medida en la que afectan los déficits cognitivos y efectos tardíos relacionados con los tratamientos. Los efectos tardíos de los tratamientos incluyen problemas endocrinos, pulmonares, cardíacos y de audición.

No se han tenido en cuenta resultados cognitivos de estudios que realizaban rehabilitación cognitiva en sujetos con meduloblastoma, a causa de una pequeña muestra de pacientes que tenían acceso a estos recursos en la revisión actual.

5. REFERENCIAS

1. Vila, D., Ríos, N.P., Moreno, M., Cárdenas, M. & Méndez, M.M. (2019). Comportamiento del meduloblastoma. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, periodo,2011-2017. *Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]*,13(3):45-50. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>
2. Mahapatra, S., & Amsbaugh, M.J. (2022). *Medulloblastoma*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls.
3. Badal, M.D. (2013). Meduloblastoma del adulto. En Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia (Ed.), *Manual práctico de Oncología Radioterápica* (pp. 251-256). Sociedad española de Oncología Radioterápica.
4. Otayza, F. (2017). Tumores de la fosa posterior en pediatría. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 378–391. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.006>.
5. Martínez, M. I. (2011). Meduloblastoma pediátrico y puesta al día. *Radiología*, 53(2), 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2010.11.005>.
6. Pacheco, A., Domínguez, L., de La Rosa, G., Blanco, C.C, Mendoza, R., Ramos, Y., Padilla, H. S., Quintana, L., Corrales, H., Narvaez, A., & Moscote, L.R. (2018). Reporte de Casos Meduloblastoma bilateral: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev. Chil. Neurocirugía* 44: 175-180.
7. Bernabeu, J., Cañete, A., Fournier, C., López, B., Barahona, T., Grau, C., Tórtola, A., Badal, D., Álvarez, J. A., Suárez, J. M., & Castel, V. (2003). Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología*, 1, 117-134. <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0303110117>
8. Da Silva, C.Y. (2021). *Neuropsicología de la Enfermedad Oncológica: Manual Especializado para Estudiantes, Cuidadores y Profesionales de la Salud*. Independently published.
9. Doger de Spéville, E., Kieffer, V., Dufour, C., Grill, J., Noulhiane, M., Hertz-Pannier, L., & Chevignard, M. (2021). Neuropsychological consequences of childhood medulloblastoma and possible interventions: A review. *Neurochirurgie*, 67(1), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2018.03.002>
10. Arnedo, M., Montes, A., Bembibre, J., & Triviño M (2018). *Neuropsicología del desarrollo*. Editorial Panamericana.
11. Küper, M., & Timmann, D. (2013). Cerebellar mutism. *Brain and Language*, 127(3), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.01.001>
12. Catsman, C., & Patay, Z. (2018). Cerebellar mutism syndrome. En *Handbook of Clinical Neurology (Ed.)*. *The Cerebellum: Disorders and Treatment* (Vol. 155, pp. 273–288). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00018-4>
13. de Witte, E., Wilssens, I., de Surgeloose, D., Dua, G., Moens, M., Verhoeven, J., Manto, M., & Mariën, P. (2017). Apraxia of speech and cerebellar mutism syndrome: A case report. *Cerebellum and Ataxias*, 4 (2). <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0059-x>
14. Hopyan, T., Laughlin, S., & Dennis, M. (2010). Emotions and their cognitive control in children with cerebellar tumors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1027–1038. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000974>
15. Wells, E. M., Walsh, K. S., Khademian, Z. P., Keating, R. F., & Packer, R. J. (2008). The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(3), 221-8. <https://doi.org/10.1002/ddrr.25>

16. Fabozzi, F., Margoni, S., Andreozzi, B., Musci, M. S., del Baldo, G., Boccuto, L., Mastronuzzi, A., & Carai, A. (2022). Cerebellar mutism syndrome: From pathophysiology to rehabilitation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10 <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1082947>
17. Hardy, K. K., Bonner, M. J., Willard, V. W., Watral, M. A., & Gururangan, S. (2008). Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma. *Psychooncology*, 17(11), 1157–1161. <https://doi.org/10.1002/pon.1349>.
18. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Lin, T., Loder, E.W., Mayo, E., McDonald, S., ... Alonso, S. (2020). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
19. Rubio, M., Sánchez, J., Marín, F., & López, J. A. (2018). Recomendaciones para el Reporte de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis. *Anales de Psicología*, 34(2), 412–420. <https://doi.org/10.6018/analesps.34.2.320131>
20. Szentes, A., Erős, N., Kekecs, Z., Jakab, Z., Török, S., Schuler, D., Hauser, P., & Garami, M. (2018). Cognitive deficits and psychopathological symptoms among children with medulloblastoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 27(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12912>
21. Kieffer, V., Chevignard, MP., Dellatolas, G., Puget, S., Dhermain, F., Grill, J., Valteau, D., & Dufour, C. (2019). Intellectual, educational, and situation-based social outcome in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Developmental Neurorehabilitation*, 22 (6), 19-26. <https://doi.org/10.1080/17518423.2018.1424262>
22. Câmara-Costa, H., Bull, K.S., Kennedy, C., Wiener, A., Calaminus, G., Resch, A., Kieffer, V., Lalande, C., Poggi, G., von Hoff, K., Grill, J., Doz, F., Rutkowski, S., Massimino, M., Kortmann, R.D., Lannering, B., Dellatolas, G., & Chevignard, M. (2017). Quality of survival and cognitive performance in children treated for medulloblastoma in the PNET 4 randomized controlled trial. *Neuro-Oncology Practice*, 4(3), 161-170. <https://doi.org/10.1093/nop/npw028>
23. Brinkman TM, Reddick WE, Luxton J, Glass JO, Sabin ND, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 14, iv25–iv36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos214>
24. Maddrey, A.M., Bergeron, J.A., Lombardo, E.R., McDonald, N.K, Mulne, A.F., Barenberg, P.D., & Bowers, D.C. Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 72 (3), 245–253. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-3009-z>
25. Khalil, J., Chaabi, S., Oberlin, O., Sialiti S, Hessissen, L., & Benjaafar, N. (2019). Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions? *Cancer Radiothérapie*, 23(5), 370-377. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.11.004>
26. Edelstein, K., Spiegler, B.J., Fung, S., Panzarella, T., Mabbott, D.J., Jewitt, N., D'Agostino, N.M., Mason, W.P., Bouffet, E., Tabori, U., Laperriere, N., & Hodgson, D.C. Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-Oncology*, 13(5), 536–545. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor015>
27. Mulhern, R.K., Kepner, J.L., Thomas, P.R., Armstrong, F.D., Friedman, H.S., & Kun, L.E. (1998). Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric

- Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 16 (5), 1723-1728. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.5.1723>
28. Carrie, C., Kieffer, V., Figarella, D., Masliah, J., Bolle, S., Bernier, V., Laprie, A., Supiot, S., Leseur, J., Habrand, J.L., Alapetite, C., Kerr, C., Dufour, C., Claude, L., Chapet, S., Huchet, A., Bondiau, P.Y., Escande, A., Truc, G...Padovani L. (2020). Exclusive Hyperfractionated Radiation Therapy and Reduced Boost Volume for Standard-Risk Medulloblastoma: Pooled Analysis of the 2 French Multicentric Studies MSFOP98 and MSFOP 2007 and Correlation With Molecular Subgroups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,108(5),1204-1217. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2324>
 29. Yoo, H.J., Kim, H., Park, H.J., Kim, D.S., Ra, Y.S., & Shin, H.Y. (2016). Neurocognitive Function and Health-Related Quality of Life in Pediatric Korean Survivors of Medulloblastoma. *J Korean Med Sci.*, 31(11), 1726-1734. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1726>.
 30. Msall, M.E. (2010). Developing preschool surveillance tools for adaptive functioning: lessons for neuro-oncology. *Eur J Paediatr Neurol.*, ;14(5), 368-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.03.010>
 31. Saury, J.M., & Emanuelson, I. (2011). Cognitive consequences of the treatment of medulloblastoma among children. *Pediatr Neurol.*, 44(1), 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.07.004>
 32. Oyefiade, A., Erdman, L., Goldenberg, A., Malkin, D., Bouffet, E., Taylor, M.D., Ramaswamy, V., Scantlebury, N., Law, N., & Mabbott, D.J. (2019). PPAR and GST polymorphisms may predict changes in intellectual functioning in medulloblastoma survivors. *J Neurooncol* 142, 39–48. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03083-x>
 33. Law, N., Smith, M.L., Greenberg, M., Bouffet, E., Taylor, M.D., Laughlin, S., Malkin, D., Liu, F., Moxon-Emre, I., Scantlebury, N., & Mabbott, D. (2017). Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebocerebellar connections. *J Neuropsychol.*, 11(2),174-200. <https://doi.org/10.1111/jnp.12082>.
 34. Eaton, B.R., Fong, G.W., Ingerski, L.M., Pulsifer, M.B., Goyal, S., Zhang, C., Weyman, E.A., Esiashvili, N., Klosky, J.L., MacDonald, T.J., Ebb, D.H., MacDonald, S.M., Tarbell, N.J., Yock, T.I. (2021). Intellectual functioning among case-matched cohorts of children treated with proton or photon radiation for standard-risk medulloblastoma. *Cancer*,127(20),3840-3846. <https://doi.org/10.1002/cncr.33774>
 35. Palmer, S.L., Armstrong, C., Onar-Thomas, A., Wu, S., Wallace, D., Bonner, M.J., Schreiber, J., Swain, M., Chapieski, L., Mabbott, D., Knight, S., Boyle, R., Gajjar, A. (2013). Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study. *J Clin Oncol.*, 31(28), 3494-500. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.47.4775?role=tab>
 36. Schreiber, J.E., Gurney, J.G., Palmer, S.L., Bass, J.K., Wang, M., Chen, S., Zhang, H., Swain, M., Chapieski, M.L., Bonner, M.J., Mabbott, D.J., Knight, S.J., Armstrong, C.L., Boyle, R., & Gajjar, A. (2014). Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol*,16(8),1129-36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou006>
 37. Roncadin, C., Dennis, M., Greenberg, M.L., & Spiegler, B.J. (2008). Adverse medical events associated with childhood cerebellar astrocytomas and medulloblastomas: natural history and relation to very long-term neurobehavioral outcome. *Childs Nerv Syst.*, 24(9),995-1002. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0658-9>
 38. Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., Ottensmeier, H., Warmuth-Metz, M., Soerensen, N., Graf, N., Emser, A., Pietsch, T., Wolff, J.E., Kortmann, R.D., & Kuehl, J. (2005).

Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med.*, 352(10),978-86. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa042176>

39. Di Rocco, C., Chiello, D., Pettorini, B.L., Massimi, L., Caldarelli, M., & Tamburrini, G. (2010). Preoperative and postoperative neurological, neuropsychological and behavioral impairment in children with posterior cranial fossa astrocytomas and medulloblastomas: the role of the tumor and the impact of the surgical treatment. *Childs Nerv Syst.*, 26, 1173–1188. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1166-2>
40. Vaquero, E., Gómez, C.M., Quintero, E.A., González-Rosa, J.J., & Márquez, J. (2008). Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behav Brain Funct.*, 4, 18. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-18>.
41. Guerrini-Rousseau, L., Abbas, R., Huybrechts, S., Kieffer-Renaux, V., Puget, S., Andreiuolo, F., Beccaria, K., Blauwblomme, T., Bolle, S., Dhermain, F., Longaud Valès, A., Roujeau, T., Sainte-Rose, C., Tauziède-Espariat, A., Varlet, P., Zerah, M., Valteau-Couanet, D., Dufour, C., & Grill, J. (2020). Role of neoadjuvant chemotherapy in metastatic medulloblastoma: a comparative study in 92 children. *Neuro Oncol.*, 22(11),1686-1695. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa083>
42. Holland, A.A., Colaluca, B., Bailey, L., & Stavinoha, P.L. (2018). Impact of attention on social functioning in pediatric medulloblastoma survivors. *Pediatr Hematol Oncol.*, 35(1),76-89. <https://doi.org/10.1080/08880018.2018.1440333>.
43. Ris, M.D., Walsh, K., Wallace, D., Armstrong, F.D., Holmes, E., Gajjar, A., Zhou, T., & Packer, R.J. (2013). Intellectual and academic outcome following two chemotherapy regimens and radiotherapy for average-risk medulloblastoma: COG A9961. *Pediatr Blood Cancer*, 60(8), 1350-7. <https://doi.org/10.1002/psc.24496>
44. Li, M.D., Forkert, N.D., Kundu, P., Ambler, C., Lober, R.M., Burns, T.C., Barnes, P.D., Gibbs, I.C., Grant, G.A., Fisher, P.G., Cheshier, S.H., Campen, C.J., Monje, M., & Yeom, K.W. (2017). Brain Perfusion and Diffusion Abnormalities in Children Treated for Posterior Fossa Brain Tumors. *J Pediatr.*, 185, 173-180. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.019>
45. Rueckriegel, S.M., Bruhn, H., Thomale, U.W., & Hernáiz Driever, P. (2015). Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer.*, 62(7), 1252-8. <https://doi.org/10.1002/psc.25485>
46. Bull, K.S., Lioffi, C., Peacock, J.L., Yuen, H.M., & Kennedy, C.R. (2015). Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG). Screening for cognitive deficits in 8 to 14-year old children with cerebellar tumors using self-report measures of executive and behavioral functioning and health-related quality of life. *Neuro Oncol.*, 17(12),1628-36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov129>
47. Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M.D., Laperriere, N., Scantlebury, N., Law, N., Spiegler, B.J., Malkin, D., Janzen, L., & Mabbott, D. (2014). Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol.*, 32(17),1760-8. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.52.3290>.
48. Walter, A.W., Mulhern, R.K., Gajjar, A., Heideman, R.L., Reardon, D., Sanford, R.A., Xiong, X., & Kun, L.E. (1999). Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol.*, 17(12),3720-8. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.12.3720>
49. Ashley, D.M., Merchant, T.E., Strother, D., Zhou, T., Duffner, P., Burger, P.C., Miller, D.C., Lyon, N., Bonner, M.J., Msall, M., Buxton, A., Geyer, R., Kun, L.E., Coleman, L., &

- Pollack, I.F. (2012). Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group study P9934. *J Clin Oncol.*, 30(26), 3181-6. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.34.4341>.
50. Ottensmeier, H., Zimolong, B., Wolff, J.E., Ehrich, J., Galley, N., von Hoff, K., Kuehl, J., & Rutkowski, S. (2015). Neuropsychological short assessment of disease- and treatment-related intelligence deficits in children with brain tumours. *Eur J Paediatr Neurol.*, 19(3), 298-307. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.019>
51. Hoang, D.H., Pagnier, A., Cousin, E., Guichardet, K., Schiff, I., Icher, C., Dilharreguy, B., Grill, J., Frappaz, D., Berger, C., Schneider, F., Dubois-Teklali, F., Krainik, A. (2019). Anatomic-functional study of the cerebellum in working memory in children treated for medulloblastoma. *J Neuroradiol.*, 46(3), 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.01.093>
52. van't Hooft, I., & Norberg, A.L. (2010). SMART cognitive training combined with a parental coaching programme for three children treated for medulloblastoma. *NeuroRehabilitation*, 26(2), 105-13. <https://content.iospress.com/articles/neurorehabilitation/nre00541>.
53. Dennis, M., Spiegler, B.J., Ross Hetherington, C., & Greenberg, M.L. (1996). Neuropsychological sequelae of the treatment of children with medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 29(1), 91-101. <https://doi.org/10.1007/BF00165522>
54. Liguoro, I., Passone, E., Zilli, T., Maieron, M., de Colle, M.C., Skrap, M., Dolcemascolo, V., Sommariva, G., Cogo, P., & Tomasino, B. (2020). Possible association between the integrity of cerebellar pathways and neurocognitive performance in children with posterior fossa tumors. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(9). <https://doi.org/10.1002/pbc.28538>
55. Riva, D., Giorgi, C., Nichelli, F., Bulgheroni, S., Massimino, M., Cefalo, G., Gandola, L., Giannotta, M., Bagnasco, I., Saletti, V., & Pantaleoni, C. (2002). Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology*, 59(1), 48-53. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.1.48>
56. Gupta, T., Jalali, R., Goswami, S., Nair, V., Moiyadi, A., Epari, S., & Sarin, R. (2012). Early clinical outcomes demonstrate preserved cognitive function in children with average-risk medulloblastoma when treated with hyperfractionated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 83(5), 1534-1540. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.037>
57. Ibrahim, N.Y., Abdel Aal, H.H., Abdel Kader, M.S., Makaar, W.S., & Shaaban, A.H. (2014). Reducing late effects of radiotherapy in average risk medulloblastoma. *Chinese Clinical Oncology*, 3(1), 4. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2014.01.03>
58. Mulhern, R.K., Palmer, S.L., Merchant, T.E., Wallace, D., Kocak, M., Brouwers, P., Krull, K., Chintagumpala, M., Stargatt, R., Ashley, D.M., Tyc, V.L., Kun, L., Boyett, J., & Gajjar, A. (2005). Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(24), 5511-5519. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.703>
59. Reeves, C.B., Palmer, S.L., Reddick, W.E., Merchant, T.E., Buchanan, G.M., Gajjar, A., & Mulhern, R.K. (2006). Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, 31(3), 272-280. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsi019>
60. Rønning, C., Sundet, K., Due-Tønnessen, B., Lundar, T., & Helseth, E. (2005). Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 41(1), 15-21. <https://doi.org/10.1159/000084860>

61. Wahba, H.A., Abu-Hegazy, M., Wasel, Y., Ismail, E.I., & Zidan, A.S. (2013). Adjuvant chemotherapy after reduced craniospinal irradiation dose in children with average-risk medulloblastoma: A 5-year follow-up study. *Journal of B.U.ON.*,*18*(2), 425–429. <https://jbuon.com/archive/18-2-425.pdf>
62. Droit-Volet, S., Zélanti, P.S., Dellatolas, G., Kieffer, V., el Massioui, N., Brown, B.L., Doyère, V., Provasi, J., & Grill, J. (2013). Time perception in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Research in Developmental Disabilities*,*34*(1),480–494. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.09.006>
63. Ribi, K., Relly, C., Landolt, M.A., Alber, F.D., Boltshauser, E., & Grotzer, M.A. (2005). Outcome of medulloblastoma in children: Long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics*,*36*(6), 357–365. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872880>
64. Holland, A.A., Hughes, C.W., Harder, L., Silver, C., Bowers, D.C., & Stavinoha, P.L. (2016). Effect of motivation on academic fluency performance in survivors of pediatric medulloblastoma. *Child Neuropsychology*,*22*(5),570–586. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1023272>
65. Riggs, L., Bouffet, E., Laughlin, S., Laperriere, N., Liu, F., Skocic, J., Scantlebury, N., Wang, F., Schoenhoff, N.J., Strother, D., Hukin, J., Fryer, C., McConnell, D., & Mabbott, D.J. (2014). Changes to memory structures in children treated for posterior fossa tumors. *Journal of the International Neuropsychological Society*,*20*(2),168–180. <https://doi.org/10.1017/S135561771300129X>
66. Levitch, C.F., Holland, A.A., Bledsoe, J., Kim, S.Y., Barnett, M., Ramjan, S., & Sands, S.A. (2022). Comparison of neuropsychological functioning in pediatric posterior fossa tumor survivors: Medulloblastoma, low-grade astrocytoma, and healthy controls. *Pediatric Blood and Cancer*,*69*(2). <https://doi.org/10.1002/pbc.29491>
67. Yang, T.F., Wong, T.T., Cheng, L.Y., Chang, T.K., Hsu, T.C., Chen, S.J., & Chuang, T.Y. (1997). Neuropsychological sequelae after treatment for medulloblastoma in childhood - the Taiwan experience. *Child's Nervous System*,*13*(2),77–80. <https://doi.org/10.1007/s003810050046>
68. Ottensmeier, H., Schlegel, P.G., Eyrych, M., Wolff, J.E., Juhnke, B.O., von Hoff, K., Frahsek, S., Schmidt, R., Faldum, A., Fleischhack, G., von Bueren, A., Friedrich, C., Resch, A., Warmuth-Metz, M., Krauss, J., Kortmann, R.D., Bode, U., Köhl, J., & Rutkowski, S. (2020). Treatment of children under 4 years of age with medulloblastoma and ependymoma in the HIT2000/HIT-REZ 2005 trials: Neuropsychological outcome 5 years after treatment. *PLoS ONE*,*15*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227693>
69. Decock, M., de Wilde, R., van der Looven, R., & Linden, C.V. (2022). Motor Functioning and Intelligence Quotient in Paediatric Survivors of a Fossa Posterior Tumor following a Multidisciplinary Rehabilitation Program. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(12). <https://doi.org/10.3390/ijerph19127083>
70. Mulhern, R.K., Palmer, S.L., Reddick, W.E., Glass, J.O., Kun, L.E., Taylor, J., Langston, J., & Gajjar, A. (2001). Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(2),472–479. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.472>
71. Jain, N., Krull, K.R., Brouwers, P., Chintagumpala, M.M., & Woo, S.Y. (2008). Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Pediatric Blood and Cancer*,*51*(2),275–279. <https://doi.org/10.1002/pbc.21580>
72. Horská, A., LaClair, A., Mohamed, M., Wells, C.T., McNutt, T., Cohen, K.J., Wharam, M., Mahone, E.M., & Kates, W. (2010). Low cerebellar vermis volumes and impaired neuropsychologic performance in children treated for brain tumors and leukemia.

73. Quintero-Gallego, E.A., Gómez, C.M., Vaquero Casares, E., Márquez, J., & Pérez-Santamaría, F. J. (2006). Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 2, 9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-2-9>
74. Johnson, D.L., McCabe, M.A., Nicholson, H.S., Joseph, A.L., Getson, P.R., Byrne, J., Brasseux, C., Packer, R.J., & Reaman, G. (1994). Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *Journal of Neurosurgery*, 80(6), 1004–1010. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.6.1004>
75. Kahalley, L.S., Peterson, R., Douglas Ris, M., Janzen, L., Fatih Okcu, M., Grosshans, D.R., Ramaswamy, V., Paulino, A.C., Hodgson, D., Mahajan, A., Tsang, D.S., Laperriere, N., Whitehead, W.E., Dauser, R.C., Taylor, M.D., Conklin, H.M., Chintagumpala, M., Bouffet, E., & Mabbott, D. (2020). Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), 454–461. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01706>
76. Khajuria, R.K., Blankenburg, F., Wuithschick, I., Rueckriegel, S., Thomale, U.W., Mansour, M., & Driever, P.H. (2015). Morphological brain lesions of pediatric cerebellar tumor survivors correlate with inferior neurocognitive function but do not affect health-related quality of life. *Child's Nervous System*, 31(4), 569–580. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2635-4>
77. Mabbott, D.J., Barnes, M., Laperriere, N., Landry, S.H., & Bouffet, E. (2007). Neurocognitive function in same-sex twins following focal radiation for medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 9(4), 460–464. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-028>
78. Riva, D., Milani, N., Pantaleoni, C., Ballerini, E., & Giorgi, C. (1991). Combined treatment modality for medulloblastoma in childhood: Effects on neuropsychological functioning. *Neuropediatrics*, 22(1), 36–42. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1071413>
79. Carrie, C., Grill, J., Figarella-Branger, D., Bernier, V., Padovani, L., Habrand, J.L., Benhassel, M., Mege, M., Mahé, M., Quetin, P., Maire, J.P., Baron, M.H., Clavere, P., Chapet, S., Maingon, P., Alapetite, C., Claude, L., Laprie, A., & Dussart, S. (2009). Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: Long-term results of MSFOP 98. *Journal of Clinical Oncology*, 27(11), 1879–1883. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6437>
80. Wolfe-Christensen, C., Mullins, L.L., Scott, J.G., & McNall-Knapp, R.Y. (2007). Persistent psychosocial problems in children who develop posterior fossa syndrome after medulloblastoma resection. *Pediatric Blood and Cancer*, 49(5), 723–726. <https://doi.org/10.1002/pbc.21084>
81. Câmara-Costa, H., Resch, A., Kieffer, V., Lalande, C., Poggi, G., Kennedy, C., Bull, K., Calaminus, G., Grill, J., Doz, F., Rutkowski, S., Massimino, M., Kortmann, R.D., Lannering, B., Dellatolas, G., & Chevignard, M. (2015). Neuropsychological Outcome of Children Treated for Standard Risk Medulloblastoma in the PNET4 European Randomized Controlled Trial of Hyperfractionated Versus Standard Radiation Therapy and Maintenance Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 92(5), 978–985. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.023>
82. Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J.D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123(5), 1041–1050. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1041>

83. Nagel, B.J., Delis, D.C., Palmer, S.L., Reeves, C., Gajjar, A., & Mulhern, R.K. (2006). Early patterns of verbal memory impairment in children treated for medulloblastoma. *Neuropsychology*, *20*(1), 105–112. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.1.105>
84. Agnihotri, S., Gray, J., Colantonio, A., Polatajko, H., Cameron, D., Wiseman-Hakes, C., Rumney, P., & Keightley, M. (2012). Two case study evaluations of an arts-based social skills intervention for adolescents with childhood brain disorder. *Developmental Neurorehabilitation*, *15*(4), 284–297. <https://doi.org/10.3109/17518423.2012.673178>
85. Jakacki, R.I., Feldman, H., Jamison, C., Boaz, J.C., Luerssen, T.G., & Timmerman, R. (2004). A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *60*(2), 531–536. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.027>
86. Palmer, S.L., Goloubeva, O., Reddick, W.E., Glass, J.O., Gajjar, A., Kun, L., Merchant, T. E., & Mulhern, R.K. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(8), 2302–2308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2302>
87. Grill, J., Renaux, V.K., Bulteau, C., Viguier, D., Levy-Piebois, C., Sainte-Rose, C., Dellatolas, G., Raquin, M.A., Jambaqué, I., & Kalifa, C. (1999). Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *45*(1), 137–145. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00177-7)
88. Lewis, F.M., & Murdoch, B.E. (2011). Intact language skills and semantic processing speed following the use of fractionated cranial irradiation therapy for the treatment of childhood medulloblastoma: A 4-year follow-up study. *Neurocase*, *17*(4), 332–344. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.509323>
89. Aarsen, F.K., van Veelen-Vincent, M.L.C., Partanen, M., & Catsman-Berrevoets, C.E. (2022). Perioperative risk factors for long-term intelligence in children with postoperative cerebellar mutism syndrome after medulloblastoma surgery. *Pediatric Blood and Cancer*, *69*(3). <https://doi.org/10.1002/pbc.29536>
90. Riva, D., Pantaleoni, C., Milani, N., & Belani, F.F. (1989). Impairment of neuropsychological functions in children with medulloblastomas and astrocytomas in the posterior fossa. *Child's Nervous System*, *5*(2), 107–110. <https://doi.org/10.1007/BF00571120>
91. Lebaron, S., Zeltzer, P.M., Zeltzer, L.K., Scott, S.E., & Marlin, A.E. (1988). Assessment of quality of survival in children with medulloblastoma and cerebellar astrocytoma. *Cancer*, *62*(6), 1215–1222. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880915\)62:6<1215::AID-CNCR2820620629>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880915)62:6<1215::AID-CNCR2820620629>3.0.CO;2-C)
92. Bergthold, G., Kababri, M.E., Varlet, P., Dhermain, F., Sainte-Rose, C., Raquin, M.A., Kieffer, V., Goma, G., Grill, J., Valteau-Couanet, D., & Dufour, C. (2014). High-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation followed by posterior fossa irradiation in young children with classical or incompletely resected medulloblastoma. *Pediatric Blood and Cancer*, *61*(5), 907–912. <https://doi.org/10.1002/pbc.24954>
93. Kieffer-Renaux, V., Bulteau, C., Grill, J., Kalifa, C., Viguier, D., & Jambaqué, I. (2000). Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospinal irradiation doses. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *42*(11), 741–745. <https://doi.org/10.1017/S0012162200001377>
94. Callu, D., Laroussinie, F., Kieffer, V., Nottoghem, P., Zerah, M., Hartmann, O., Grill, J., & Dellatolas, G. (2008). Remediation of learning difficulties in children after treatment for a cerebellar medulloblastoma: A single-case study. *Developmental Neurorehabilitation*, *11*(1), 16–24. <https://doi.org/10.1080/17518420701419227>

95. Riva, D., & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development. Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*, 123(5), 1051–1061. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1051>
96. Kao, G.D., Goldwein, J.W., Schultz, D.J., Radcliffe, J., Sutton, L., & Lange, B. (1994). The impact of perioperative factors on subsequent intelligence quotient deficits in children treated for medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*, 74(3), 965–971. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940801\)74:3<965::AID-CNCR2820740328>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940801)74:3<965::AID-CNCR2820740328>3.0.CO;2-Z)
97. Carrie, C., Muracciole, X., Gomez, F., Habrand, J.L., Benhassel, M., Mege, M., Mahé, M., Quetin, P., Maire, J.P., Soum, F., Baron, M. H., Clavere, P., Chapet, S., Gaci, Z., Kolodie, H., Maingon, P., Vie, B., Bernier, V., Alapetite, C., ... Lafay, F. (2005). Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: Results of the French M-SFOP 98 protocol. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(3), 711–716. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.031>
98. Abayomi, O., Chun, M.S., & Kelly, K. (1990). Cerebral calcification and learning disabilities following cranial irradiation for medulloblastoma. *Journal of the National Medical Association*, 82(12), 833–836.
99. Silverman, C.L., Palkes, H., Talent, B., Kovnar, E., Clouse, J.W., & Thomas, P.R.M. (1984). Late effects of radiotherapy on patients with cerebellar medulloblastoma. *Cancer*, 54(5), 825–829. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840901\)54:5<825::AID-CNCR2820540511>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840901)54:5<825::AID-CNCR2820540511>3.0.CO;2-L)
100. Slave, I., Salchegger, C., Hauer, C., Urban, C., Oberbauer, R., Pakisch, B., Ebner, F., Schwinger, W., Mokry, M., Ranner, G., Kleinert, R., & Wurst, L. (1994). Follow-up and quality of survival of 67 consecutive children with CNS tumors. *Child's Nervous System*, 10(7), 433–443. <https://doi.org/10.1007/BF00303608>
101. Palmer, S.L., Gajjar, A., Reddick, W.E., Glass, J.O., Kun, L.E., Wu, S., Xiong, X., & Mulhern, R.K. (2003). Predicting Intellectual Outcome among Children Treated with 35-40 Gy Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma. *Neuropsychology*, 17(4), 548–555. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.4.548>
102. Brown, I.S., Felton, R.H., Key, L.L., Elster, A.D., & Hickling, W. (1992). Six-Year Follow-up of a Case of Radiation Injury Following Treatment for Medulloblastoma. *Journal of Child Neurology*, 7(2), 172–179. <https://doi.org/10.1177/088307389200700207>
103. Lewis, F., & Murdoch, B. (2010). Language skills following risk-adapted treatment for medulloblastoma. *Developmental Neurorehabilitation*, 13(3), 217–224. <https://doi.org/10.3109/17518421003733856>
104. Nishiyama, K., Funakoshi, S., Izumoto, S., Ikeda, T., & Oku, Y. (1994). Long-term effects of radiation for medulloblastoma on intellectual and physical development. A case report of monozygotic twins. *Cancer*, 73(9), 2450–2455. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940501\)73:9<2450::AID-CNCR2820730931>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940501)73:9<2450::AID-CNCR2820730931>3.0.CO;2-I)
105. Scott, R.B., Stoodley, C.J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J.F., Sugden, E.M., & Mitchell, C. D. (2001). Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(10), 685–691. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2001.tb00142.x>
106. Chapman, C.A., Pomeroy, S.L., Waber, D.P., Bernstein, J.H., Lavally, B., Sallan, S.E., & Tarbell, N. (1995). Neurobehavioral and Neurologic Outcome in Long-Term Survivors of Posterior Fossa Brain Tumors: Role of Age and Perioperative Factors. *Journal of Child Neurology*, 10(3), 209–212. <https://doi.org/10.1177/088307389501000308>

6. ANEXOS

6.1. ANEXO 1. TABLA 1: Primera búsqueda realizada en las bases de datos

CRUCES DE TÉRMINOS		ARTÍCULOS LOCALIZADOS EN PUBMED	EN	ARTÍCULOS LOCALIZADOS EN MEDLINE
(medulloblastoma[Title] AND (cognitive[Title/Abstract]))		100		107
((medulloblastoma[Title] AND (cognitive[Title/Abstract])) NOT (adult))		65		71
(medulloblastoma[Title] AND (neuropsychology[Title/Abstract]))		7		5
((medulloblastoma) AND (attention OR memory OR IQ OR language OR emotion OR executive development OR social skills OR visuospatial skills OR perception OR acquired motor skills OR behaviors)) AND (quality of life))		75		51

Tabla 1: Posibles cruces de elementos o componentes PICO en las diferentes bases de datos mediante búsqueda avanzada

6.2. ANEXO 2. TABLA 2: Segunda búsqueda realizada en las bases de datos

CRUCES DE TÉRMINOS		ARTÍCULOS LOCALIZADOS EN PUBMED	EN	ARTÍCULOS LOCALIZADOS EN MEDLINE
"Medulloblastoma/psychology"[Mesh]		82		82

Tabla 2: Posibles cruces de elementos o componentes PICO en las diferentes bases de datos mediante "MeSh Database"

6.3. ANEXO 3. TABLA 4: Pendiente del modelo lineal de cada estudio

Referencia	Tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico o TTO hasta la valoración	CIT inicial*	Pendiente (Modelo lineal)
Kieffer et al., 2019 (21)	7.5 años	CIT>85	-8.7 puntos/año
		CIT≤85	-2.5 puntos/año
Carrie et al., 2020 (28)	5 años	88	-4 puntos en total
Saury & Emanuelson, 2011 (31)	5.1 años	69.4	-5.5 puntos/año
Ris et al., 2013 (43)	6 años	96	-1.9 puntos/año
Walter et al., 2019 (48)	8 años	88	-3.9 puntos/año
Carrie et al., 2009 (79)	5 años	85	-2 puntos/año
Jakacki et al., 2004 (85)	2.5-8.2 años	65-103	-15 a 20 puntos en total
Palmer et al., 2001 (86)	5.24 años	96.92	-2.55 puntos/año
Bergthold et al., 2014) (92)	15 años	98	-0.9 puntos/año
Kao et al., 1994) (96)	4.9 años	101.4	-9 puntos en total
Palmer et al., 2003 (101)	7 años	CIT:96.41	-2.05 puntos/año
		CIT>94	-3 puntos/año
		CIT<94	-0.5 puntos/año

Tabla 4: * Media=100, SD: 15