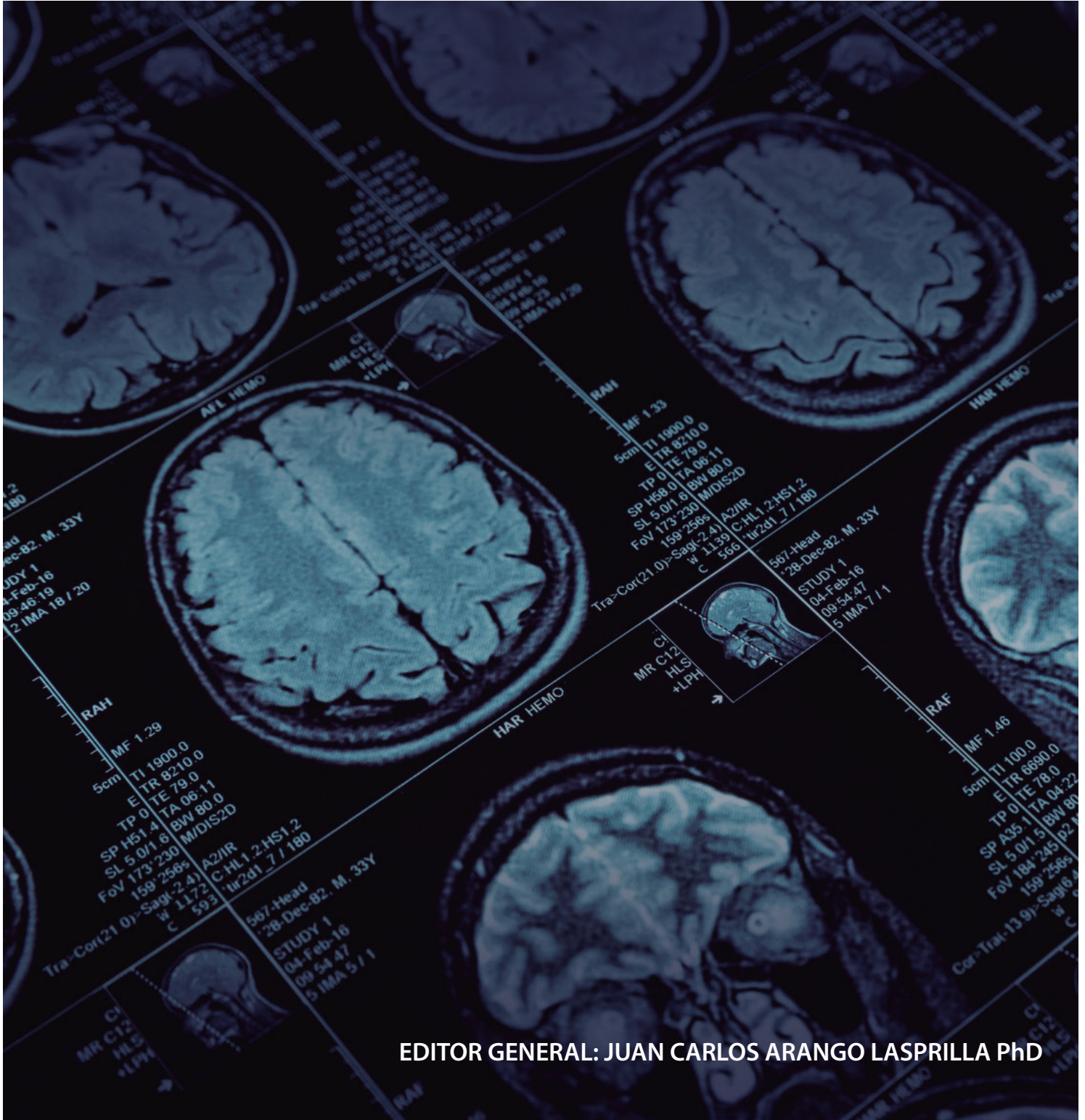


REVISTA IBEROAMERICANA DE **neuropsicología**



EDITOR GENERAL: JUAN CARLOS ARANGO LASPRILLA PhD

Revista Iberoamericana de Neuropsicología

Vol. 2, No. 2, julio-diciembre 2019.

Editor General

Juan Carlos Arango Lasprilla, Ph.D

Editora asociada de Estados Unidos

Adriana M. Strutt, Ph.D

Editor asociado de Latinoamérica

Carlos José de los Reyes Aragón, Ph.D.

Editor asociado de España

Alfonso Caracuel, Ph.D.

Asistente editorial

Laiene Olabarrieta Landa

Miembros del Comité Editorial de Iberoamérica

Fernando Cuetos, PhD – España

Eva Arroyo, PhD – España

Miguel Pérez, PhD – España

Fernando Maestú, PhD – España

Joan Guàrdia, PhD – España

Inmaculada Fernández, PhD – España

Jordi Peña Casanova, PhD – España

Artemisa Rocha, PhD – Portugal

Sandra Guerreiro, PhD – Portugal

Esperanza Vergara, PhD – España

Antonio Puente, PhD – USA

Christine Salinas, PhD – USA

Tedd Judd, PhD – USA

David Lechuga, PhD – USA

María Schultheis, PhD – Estados Unidos

Ivonne Romero, EdD, NCSP – Puerto Rico

Walter Rodríguez, PsyD – Puerto Rico

Marcio Fernando Soto PhD – Perú

Paola Andrade Calderón, PhD – Guatemala

Xóchitl Ortiz, PhD – México

Yaneth Rodríguez, PhD – México

Guido Masilano, PhD – Argentina

Alberto Rodríguez, PhD – Ecuador

Lina María Álvarez, PhD – Colombia

José Antonio Portellano, PhD – España

Montserrat Alegret, PhD – España

Igor Bombin, Ph.D – España

Comité Editorial Internacional

Anne Norup, PhD – Dinamarca

Solrun Sigurdardottir, PhD – Noruega

Robyn Tate, PhD – Australia

Michael Perdices, PhD – Australia

John DeLuca, PhD – USA

Antonio Verdejo-García, PhD – Australia

Jonathan Evans, PhD – UK

Yana Suchy, PhD – USA

Barbara Wilson, PhD – UK

Donald T. Stuss, PhD – Canadá

Clemente Vega, PhD – USA

Ann D Watts, PhD – South Africa

Carlos Marquez de la Plata, PhD – USA

Monique Renae Pappadis, PhD – USA

Castro Caldas, PhD – Portugal

Contenido

| | |
|--|------------|
| Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (HVLTR). Datos normativos basados en regresiones múltiples para población colombiana | 69 |
| Diego Rivera, PhD., Natalia Cadavid Ruiz, PhD., Claudia Calipso Gutiérrez-Hernández, PhD., José Amilkar Calderón Chagualá, MSc., Carlos José De los Reyes Aragón, PhD. y Juan Carlos Arango Lasprilla, Ph.D. | |
| Rehabilitación neuropsicológica en adultos con epilepsia focal | 82 |
| Julián Carvajal-Castrillón y Karina López Hernández | |
| Evaluación del riesgo elevado de caídas en adultos mayores con deterioro cognitivo | 97 |
| Héctor G. Graviotto, Marcos Sorbara, Alexander Minond, Gabriela Heinemann, Patricia Martínez, Celina Gagliardi, Andrea Serra, Florencia Ces Magliano, María Marta Esnaola y Rojas y Cecilia M. Serrano | |
| Recovery of cognitive, academic and adaptive functioning in pediatric anti-NMDAR: serial neuropsychological data for a 16-year-old bilingual female | 107 |
| Mairim Vega, Psy.D.; Eyal Muscal, M.D. and Karen Evankovich, Ph.D. | |

Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (HVLTR). Datos normativos basados en regresiones múltiples para población colombiana

Diego Rivera, PhD.¹, Natalia Cadavid Ruiz, PhD.², Claudia Calipso Gutiérrez-Hernández, PhD.³, José Amilkar Calderón Chagualá, MSc.⁴, Carlos José De los Reyes Aragón, PhD.⁵ y Juan Carlos Arango Lasprilla, Ph.D.⁶

RESUMEN

Objetivo. Generar datos normativos para el Test de Aprendizaje Verbal Hopkins versión Revisada (HVLTR) para la población adulta colombiana. **Método.** La muestra consistió en 1 425 adultos sanos de seis ciudades (Barranquilla, Bogotá, Cali, Ibagué, Manizales y Neiva) de Colombia. A cada participante se le administró el HVLTR como parte de una batería neuropsicológica completa. Las puntuaciones de las pruebas se normalizaron utilizando regresiones lineales múltiples y las desviaciones típicas de los valores residuales. Edad, edad², escolaridad, escolaridad², sexo e interacciones se incluyeron como variables predictoras para cada una de las puntuaciones del HVLTR. **Resultados.** Los modelos finales de regresión múltiple mostraron que la edad afectó el rendimiento de todas las puntuaciones, donde estas decrecieron de manera curvilínea, excepto para reconocimiento y porcentaje de retención, las cuales decrecen en función de la edad de forma lineal. Se encontró un efecto de la escolaridad para las puntuaciones de recuerdo total, recuerdo diferido y reconocimiento, donde las puntuaciones incrementan linealmente en función de la escolaridad. Igualmente, se encontró una interacción entre la edad y la escolaridad en todas las puntuaciones, excepto en porcentaje de reconocimiento. El sexo tuvo un impacto significativo en la puntuación de recuerdo total, donde las mujeres tienen mayores puntuaciones que los hombres. **Conclusiones.** Los resultados de este estudio podrían tener un impacto importante en la práctica de la neuropsicología en Colombia, ya que las normas obtenidas para HVLTR han sido generadas usando metodologías que permiten mayor precisión en el cálculo del dato normativo.

Correspondencia:

Juan Carlos Arango Lasprilla, Ph.D.
Grupo de Psicología y Salud
BioCruces Health Research
Institute. Cruces University Hospital
IKERBASQUE. Basque Foundation
for Science.
Plaza de Cruces s/n. 48903
Barakaldo, Bizkaia, Spain.
Phone: (34) 946006000 (Ext. 7963)
E mail: jcalasprilla@gmail.com
Web: <http://www.biocruces.com/web/biocruces/bc5.12>

Palabras clave:

datos normativos, Test de Hopkins versión revisada, aprendizaje verbal y memoria.

¹ Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. Correo electrónico: diegoriveraps@gmail.com.

² Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia. Correo electrónico: ncadavid@javerianacali.edu.co.

³ Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México. Correo electrónico: calipso_cl@hotmail.com.

⁴ Facultad de Psicología, Universidad Antonio Nariño, Ibagué, Colombia. Correo electrónico: josecal@uan.edu.co.

⁵ Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: cdelosreyes@uninorte.edu.co.

⁶ Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. IKERBASQUE. Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. Correo electrónico: jcalasprilla@gmail.com.

El Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins en su versión revisada (HVLTR, por sus siglas en inglés) es una de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas en la actualidad para evaluar los procesos de aprendizaje y memoria verbal en personas adultas ^(1, 2). El HVLTR ha sido utilizado con frecuencia como estándar de oro en estudios que evalúan el funcionamiento cognitivo ⁽³⁾. Esta versión de la prueba a diferencia de la originalmente propuesta por Brandt ⁽⁴⁾, se caracteriza por su fácil y rápida aplicación, cuyo efecto de aprendizaje se minimiza por contar con seis formas equivalentes de aplicación ⁽¹⁾. La prueba consta de tres ensayos consecutivos en los cuales la persona debe recordar, en cada ensayo, el mayor número de palabras de una lista de 12 posibles agrupadas en tres categorías semánticas. Posteriormente, se lleva a cabo un ensayo de recuerdo diferido y otro de reconocimiento.

INTRODUCCIÓN

El HVLTR es una prueba válida y confiable que ha sido utilizada para evaluar el aprendizaje verbal en poblaciones clínicas con deterioro cognitivo ⁽⁵⁾, demencias ^(6, 7), trastornos psiquiátricos ^(3, 8, 9), tumores cerebrales ⁽¹⁰⁾, entre otras.

Diferentes estudios han encontrado que variables como la educación influyen sobre el rendimiento del HVLTR ⁽¹¹⁻¹⁵⁾ por ejemplo, a menor escolaridad más bajo rendimiento. La edad es otra variable que suele tener gran impacto sobre las puntuaciones del HVLTR, la tendencia indica que las personas mayores de 60 años presentan menor rendimiento en la prueba ^(6, 7, 11, 12, 16, 17) al igual que las personas afroamericanas ⁽¹⁸⁾.

El HVLTR ha sido ampliamente validado y estandarizado en población adulta de varios países tales como Estados Unidos ^(11, 13, 15, 17, 18), Australia ⁽¹⁴⁾, Brasil ⁽¹²⁾, Argentina, Bolivia, Chile, Cuba, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Paraguay, Perú y Puerto Rico ⁽¹⁶⁾.

Con respecto a Colombia, el estudio de Rivera et al. ⁽¹⁹⁾, aporta datos normativos para la interpretación de los puntajes del HVLTR basado en la

administración de un método de corrección sobre la puntuación directa para extraer el efecto de la edad y la escolaridad (consideraron nueve subgrupos respecto a la edad y los años de escolaridad), sin embargo, la metodología empleada en dicho estudio no toma en cuenta los posibles efectos de las asunciones tales como la homocedasticidad, colinealidad entre variables predictoras, valores influyentes en el modelo y estandarización de los errores residuales. Con base en lo mencionado anteriormente, el objetivo del presente trabajo es proporcionar datos normativos para la población sana de adultos colombianos que sean de utilidad para la interpretación del Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins, basado en la metodología de modelos de regresión múltiple usando la edad y escolaridad como variables continuas, aumentando la precisión del dato normativo.

MÉTODO

Participantes

La muestra estuvo conformada por 1 425 adultos clínicamente sanos, residentes en seis ciudades de Colombia: Barranquilla, Bogotá, Cali, Ibagué, Manizales y Neiva. La edad promedio de la muestra fue de 58.2 años (DT=19.6) y un nivel escolar promedio de 9.6 años (DT=5.3). La mayoría de la muestra (57.2%) eran mujeres y 92.3% residían en el área urbana. La información demográfica de la muestra se encuentra con mayor detalle en la tabla 1-1.

Los participantes fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión: (a) tener una edad entre los 18 y 90 años; (b) tener el español como lengua materna; (c) tener nacionalidad y residencia en Colombia; (d) saber leer y escribir; (e) obtener una puntuación ≥ 23 puntos en el Mini Mental State Examination (MMSE) ^(20, 21); (f) tener una puntuación ≤ 4 en el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) ^(22, 23); y (g) obtener una puntuación ≥ 90 en el Índice de Barthel ⁽²⁴⁾.

Los criterios de exclusión fueron: a) haber presentado alguna enfermedad del sistema nervioso central, con la presencia de déficits neuropsicológicos, en algún momento de su vida; b) estar diagnosticado con una enfermedad sistémica asociada con deterioro cognitivo (ej. diabetes mellitus, hipotiroidismo); c)

Tabla 1-1. Características sociodemográficas de la muestra

| Rango de edad | Edad | Escolaridad | Sexo | |
|---------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | Media (DT) | Media (DT) | Mujeres | Hombres |
| 18 a 22 | 19.8 (1.4) | 12.8 (2.6) | 46 | 58 |
| 23 a 27 | 24.6 (1.4) | 14.0 (4.8) | 25 | 34 |
| 28 a 32 | 29.9 (1.5) | 10.7 (5.3) | 24 | 31 |
| 33 a 37 | 34.9 (1.4) | 9.8 (5.3) | 28 | 22 |
| 38 a 42 | 40.2 (1.4) | 10.2 (5.7) | 35 | 17 |
| 43 a 47 | 45.2 (1.5) | 9.5 (4.5) | 51 | 27 |
| 48 a 52 | 50.2 (1.4) | 9.9 (5.7) | 46 | 34 |
| 53 a 57 | 55.6 (1.3) | 10.2 (5.3) | 79 | 47 |
| 58 a 62 | 59.9 (1.4) | 10.7 (5.3) | 85 | 62 |
| 63 a 67 | 65.0 (1.4) | 8.9 (5.3) | 71 | 43 |
| 68 a 72 | 70.0 (1.3) | 8.1 (5.3) | 72 | 30 |
| 73 a 77 | 75.6 (1.2) | 8.3 (5.0) | 130 | 92 |
| 78 a 82 | 79.6 (1.4) | 8.0 (4.9) | 83 | 76 |
| >82 | 85.4 (2.2) | 7.8 (5.3) | 40 | 37 |
| Total | 58.2 (19.6) | 9.6 (5.3) | 815 (57.2%) | 610 (42.8%) |

tener historial de abuso de alcohol u otras sustancias psicoactivas; d) presentar antecedentes de enfermedad psiquiátrica; e) presentar déficits sensoriales visuales y, o auditivos que afectaran la administración de las pruebas; f) consumir medicación psiquiátrica o de otro tipo que afectara el rendimiento cognitivo; y g) tener un historia de consumo de medicamentos contra el dolor crónico (ej. inhibidores de la monoamino oxidasa). Los criterios de inclusión y exclusión se revisaron con una entrevista clínica y cuestionario de auto reporte.

Procedimiento

El presente estudio hace parte de un proyecto multicéntrico que tiene como objetivo generar datos normativos en pruebas neuropsicológicas en población adulta de habla hispana ^(25, 26). El primer paso fue invitar a investigadores de universidades, instituciones y centros de investigación de diferentes ciudades de Colombia a participar en el estudio multicéntrico, donde finalmente instituciones de seis ciudades (Barranquilla, Bogotá, Cali, Ibagué, Manizales y Neiva) aceptaron participar en el estudio. Seguidamente, se redactó un documento con la propuesta del estudio, la cual incluía metodología y aspectos éticos, y que

posteriormente se entregó al comité de ética de la Universidad de Deusto (Bilbao, España). Después de la aprobación del comité de ética, se procedió a comprar los manuales, las hojas de respuestas, y el material (cuadernillos y tarjetas estímulo) de cada una de las pruebas neuropsicológicas a las editoriales. Seguidamente, las pruebas fueron revisadas por dos especialistas en neuropsicología, nativos de Colombia, con el objetivo de asegurar que el lenguaje de las instrucciones fuera adecuado para la población colombiana. Los evaluadores encargados de recolectar la muestra fueron entrenados usando una serie de herramientas y ayudas audiovisuales con el propósito de lograr un proceso estándar de administración de la batería de pruebas neuropsicológicas. Los participantes respondieron una batería de diez pruebas neuropsicológicas, sin embargo, en este artículo solo se trabajó en las puntuaciones del HVLTR. La recolección de la información inició en marzo de 2013 hasta abril de 2015.

Administración del instrumento

El HVLTR consta de 12 palabras, organizadas en tres categorías semánticas. La prueba inicia con tres ensayos de evocación inmediata, en la que el partici-

pante debe nombrar el mayor número de palabras que recuerde, inmediatamente después de escuchar la lista de palabras. Después de 25 a 30 minutos de haber completado la fase de evocación inmediata, se realiza el recuerdo diferido, en la que el participante debe recordar, nuevamente, el mayor número de palabras de la lista. Posteriormente, se realiza una tarea de reconocimiento, en la que el participante debe identificar qué palabras corresponden a la lista y cuales no ⁽¹⁾. Las puntuaciones incluidas en este estudio fueron: a) el recuerdo total, correspondiente a la suma de palabras correctas evocadas en los tres ensayos inmediatos; b) el número de palabras correctas evocadas en el recuerdo diferido; c) el número de palabras correctas identificadas en la tarea de reconocimiento; y d) porcentaje de retención. Los participantes completaron la forma 5 del HVLTR.

Análisis de datos

Análisis exploratorios de datos

En la fase de análisis exploratorio de datos, se calcularon la media y desviación típica para cada una de las puntuaciones estudiadas (recuerdo total, recuerdo diferido, reconocimiento y porcentaje de retención). También se calcularon las correlaciones entre las puntuaciones del HVLTR y las variables sociodemográficas (edad, escolaridad y sexo) usando el coeficiente de correlación de Pearson.

Efectos de las variables demográficas y la derivación de datos normativos

Las puntuaciones del HVLTR se analizaron por separado. Los efectos de las variables demográficas en las puntuaciones de HVLTR se evaluaron mediante análisis de regresión lineal múltiple. Se estimó un modelo de regresión lineal múltiple para cada puntuación, en el que se incluyeron como variables predictoras la edad, la edad², la escolaridad, la escolaridad² y el sexo, así como sus interacciones entre estas variables. Las variables edad y escolaridad se centralizaron antes de calcular su valor cuadrático y sus interacciones, para controlar la multicolinealidad ⁽²⁷⁾. La centralización de estas variables se realizó restando el valor de la media muestral tanto de la edad ($Edad - \bar{x}_{Edad} \approx 58.2$), como para la escolaridad ($Edad - \bar{x}_{muestral} \approx 9.6$). El sexo se codificó como 1 para hombre y 0 para mujer.

El modelo principal fue: $Y_i = B_0 + B_1 \cdot (Edad - \bar{x}_{Edad})_i + B_2 \cdot (Edad - \bar{x}_{Edad})_i^2 + B_3 \cdot (Educación - \bar{x}_{Edu.})_i + B_4 \cdot (Educación - \bar{x}_{Edu.})_i^2 + B_5 \cdot Sexo_i + B_k \cdot Interacciones_i + \varepsilon_i$, donde el subíndice i hace referencia a los participante ($i = \{1, 2, \dots, n_i\}$, y n_i el número de participantes de la muestra), el subíndice k refiere a los parámetros de regresión ($k = \{1, 2, \dots, K\}$, y $K =$ el número de efectos fijos en el modelo, incluida la intersección). Finalmente, el término *Interacciones* _{i} es una notación corta para referirse a todas las interacciones posibles (dos niveles) entre los parámetros de regresión. En aquellas variables predictoras que no resultaron significativas ($p > 0.005 \approx 0.05/\text{número de predictores}$), fueron eliminadas jerárquicamente del modelo, hasta obtener un modelo de regresión final para cada puntuación del HVLTR. En el procedimiento de creación de los modelos finales, no se eliminó ningún predictor siempre que también se incluyera en un predictor de orden superior o interacción en el modelo ⁽²⁸⁾.

Para todos los modelos de regresión lineal múltiple, se evaluaron los siguientes supuestos: a) multicolinealidad, que fue evaluada mediante el cálculo del factor de inflación de la varianza (FIV) el cual no debe ser mayor que 10; y el cálculo de los valores de tolerancia de colinealidad que no deben ser mayores a 1, b) homocedasticidad, la cual fue evaluada agrupando los valores predictivos (\hat{Y}_i) de los participantes en cuantiles y aplicando la prueba de Levene a los residuos, c) normalidad de los residuos estandarizados (evaluada al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov), y d) la existencia de valores influyentes, que fueron evaluados a través de los valores máximos de distancia de Cook y relacionándolos con una distribución $F(p, n - p)$ ^(27, 29).

Los datos normativos para el HVLTR se generaron a través de la metodología de modelos de regresión múltiple y la desviación típica de los valores residuales de estos modelos. Esta metodología permite desarrollar datos normativos ajustados a las variables demográficas y se realiza mediante un procedimiento de cuatro pasos ^(30, 31).

1. Utilizando el modelo de regresión final obtenido en el procedimiento anterior, se calcula el valor predictivo de la puntuación (\hat{Y}_i) a partir de los parámetros (B)

establecidos en el modelo final de regresión usando la ecuación: $\hat{Y}_i = B_0 + B_1 X_{1i} + B_2 X_{2i} + \dots + B_k X_{ki}$ (1)

2. Obtener el valor residual del modelo (e_i), restando el valor predictivo (\hat{Y}_i) a la puntuación directa Y_i de la prueba: $e_i = Y_i - \hat{Y}_i$. (2)

3. Estandarizar el valor residual obtenido (z_i). Para hacer esto, es necesario dividir el valor residual (e_i) entre la desviación típica residual (DT_e) obtenida en el modelo de regresión, usando la siguiente fórmula: $z_i = e_i / DT_e$. (3)

4. Finalmente, usando la función de distribución acumulativa normal estándar, se obtiene el valor de percentil exacto correspondiente al valor z_i calculado previamente (si el supuesto modelo de normalidad de los residuos estandarizados se cumplió en la muestra normativa), o a través de la función de

distribución acumulativa empírica de los residuos estandarizados (si los residuos estandarizados no se distribuyeron normalmente en la muestra normativa). Todos los cálculos estadísticos se realizaron usando el programa SPSS versión 24 para Windows.

RESULTADOS

Los valores promedios y sus desviaciones típicas de las puntuaciones recuerdo total, recuerdo diferido, reconocimiento y porcentaje de retención fueron 19.2 (DT=5.1), 6.3 (DT=2.6), 10.7 (DT=1.7) y 81.5 (DT=29.9) respectivamente. La tabla 1-2 muestra las correlaciones entre las puntuaciones del HVLTR-R y las variables demográficas, mostrando alta correlación entre todas las puntuaciones del test, la edad y la educación ($r > |0.117|$; p 's < 0.01). La variable sexo no mostró correlación con las puntuaciones estudiadas.

Tabla 1-2. Correlaciones

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|------|
| 1. Recuerdo total | 1.00 | | | | | | |
| 2. Recuerdo diferido | 0.701** | 1.00 | | | | | |
| 3. Reconocimiento | 0.379** | 0.372** | 1.00 | | | | |
| 4. Porcentaje de retención | 0.103** | 0.701** | 0.195** | 1.00 | | | |
| 5. Edad | -0.479** | -0.446** | -0.261** | -0.195** | 1.00 | | |
| 6. Escolaridad | 0.439** | 0.377** | 0.195** | 0.117** | -0.274** | 1.00 | |
| 7. Sexo | -0.046 | -0.019 | -0.003 | 0.030 | -0.056* | 0.085** | 1.00 |

* $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$

Los modelos de regresión lineal múltiple fueron significativos para las cuatro puntuaciones del HVLTR-R (p 's < 0.001). Los modelos no presentaron multicolinealidad, ya que los valores FIV fueron menores a 2.850 (10 máximo permitido), y los valores de tolerancia de colinealidad fueron menores o iguales a 1. Las puntuaciones de reconocimiento y porcentaje de retención fueron heterogéneas según el test de Levene. Los residuos estandarizados se distribuyeron de manera normal para las puntuaciones de recuerdo total y recuerdo diferido, mientras que para las puntuaciones de reconocimiento y porcentaje de retención fue necesario crear una distribución empírica acumulada. No se encontraron valores

influyentes, siendo la máxima distancia Cook de 0.062 con un percentil de 6, valor muy inferior al punto límite (50). La tabla 1-3 detalla los modelos de regresión finales con las variables predictoras para las cuatro puntuaciones del HVLTR-R estudiadas.

Recuerdo total

El modelo de regresión final para la puntuación de recuerdo total presentó un efecto cuadrático en función de la edad, donde las puntuaciones incrementan hasta los 45 años edad, se mantiene hasta los 55 años y seguidamente decrecen de manera curvilínea. Además, se encontró una interacción de la edad y edu-

Tabla 1-3. Modelo multivariante final para las puntuaciones del HVLT-R

| Puntuación | Predictores | B | Error Estándar | β | t | p-valor | R ² ajustada |
|-------------------------|-----------------------------------|---------|----------------|---------|---------|---------|-------------------------|
| Recuerdo total | (Constante) | 19.951 | 0.178 | | 112.109 | <0.001 | |
| | Edad | -0.105 | 0.007 | -0.403 | -15.349 | <0.001 | |
| | Edad ² | -0.002 | 3.3E-04 | -0.129 | -4.763 | <0.001 | |
| | Escolaridad | 0.267 | 0.030 | 0.277 | 8.844 | <0.001 | 0.355 |
| | Sexo | -0.874 | 0.222 | -0.085 | -3.940 | <0.001 | |
| | Edad por escolaridad | -0.004 | 0.001 | -0.071 | -2.917 | 0.004 | |
| | Edad ² por escolaridad | 2.1E-04 | 6.5E-05 | 0.118 | 3.284 | 0.001 | |
| Recuerdo diferido | (Constante) | 6.553 | 0.085 | | 76.668 | <0.001 | |
| | Edad | -0.055 | 0.004 | -0.410 | -15.310 | <0.001 | |
| | Edad ² | -0.001 | 1.7E-04 | -0.126 | -4.549 | <0.001 | 0.283 |
| | Escolaridad | 0.142 | 0.012 | 0.287 | 12.242 | <0.001 | |
| | Edad por escolaridad | -0.003 | 0.001 | -0.113 | -4.624 | <0.001 | |
| Reconocimiento | (Constante) | 10.743 | 0.045 | | 239.263 | <0.001 | |
| | Edad | -0.021 | 0.002 | -0.244 | -9.086 | <0.001 | |
| | Escolaridad | 0.041 | 0.009 | 0.126 | 4.781 | <0.001 | 0.090 |
| | Edad por escolaridad | 0.002 | 4.5E-04 | 0.092 | 3.552 | <0.001 | |
| Porcentaje de retención | (Constante) | 81.484 | 0.778 | | 104.695 | <0.001 | |
| | Edad | -0.298 | 0.040 | -0.195 | -7.498 | <0.001 | 0.037 |

cación, donde los participantes con 11 años de escolaridad o menos, tienen puntuaciones con un efecto curvilíneo en función de la edad, mientras que los participantes con más de 11 años de escolaridad, las puntuaciones decrecen linealmente en función de la edad (ver figura 1-1A). Por otra parte, las mujeres presentaron mejores puntuaciones que los hombres (ver figura 1-1B). Los predictores del modelo explica-

ron el 35.5% del desempeño de los participantes en las puntuaciones de recuerdo total.

Recuerdo diferido

El modelo de regresión múltiple final para la puntuación de recuerdo diferido muestra un efecto cuadrático de la edad, donde las puntuaciones de-

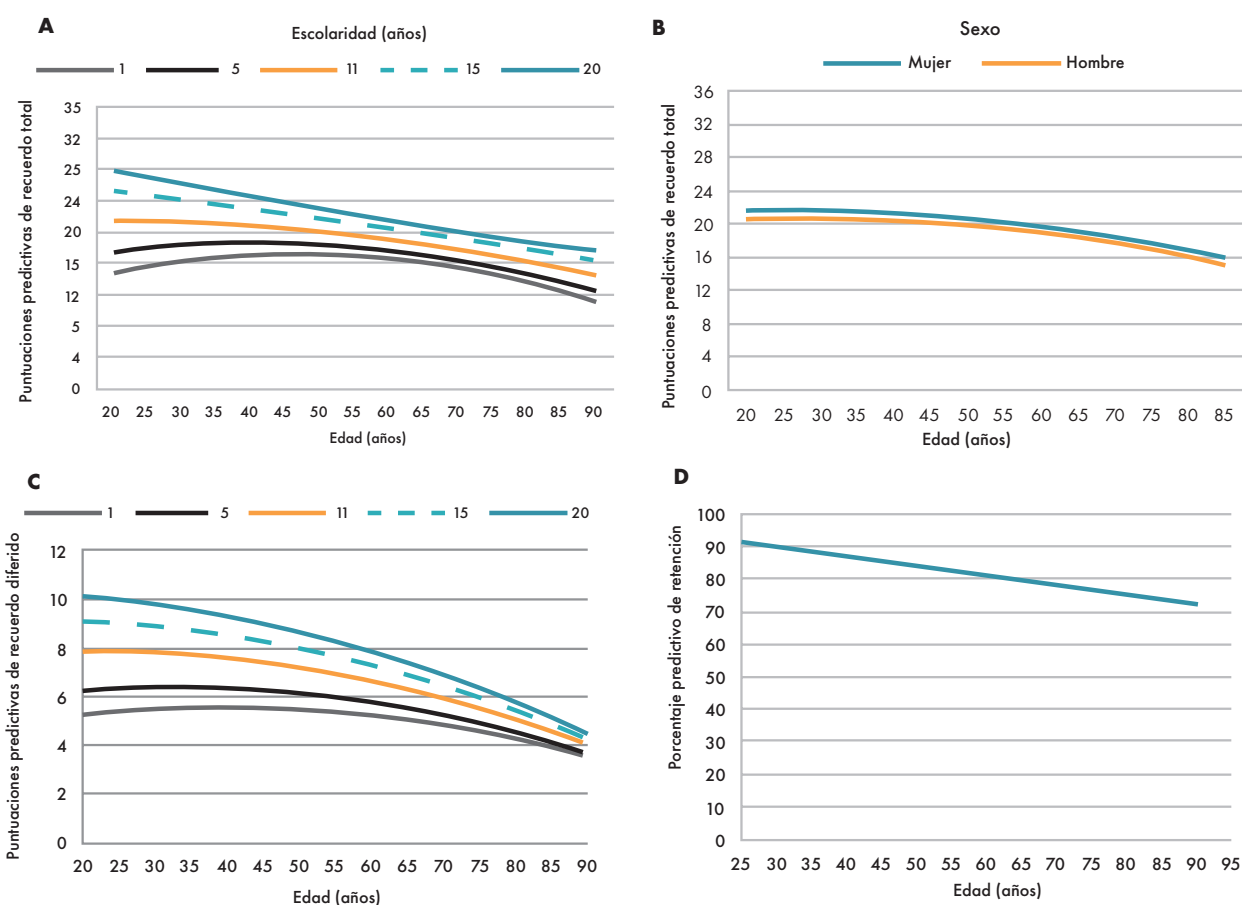


Figura 1-1. En la gráfica A se muestran los puntajes predictivos para el HVLТ-R recuerdo total en función de la edad y los años de escolaridad. En la gráfica B se observa los puntajes predictivos para el HVLТ-R recuerdo total en función de la edad y el sexo. Las puntuaciones predictivas para el recuerdo diferido en función de la edad y los años de escolaridad se muestran en la gráfica C. El porcentaje predictivo de retención en función de la edad se puede observar en la gráfica D.

crecen curvilíneamente en función de la edad. Sin embargo, además se encontró una interacción entre edad y la escolaridad, donde las puntuaciones decrecen de manera más pronunciada a mayor número de años de escolaridad (ver figura 1-1C). El modelo de regresión explica el 28.3% de la varianza de las puntuaciones de recuerdo diferido.

Reconocimiento

El modelo de regresión final mostró que las puntuaciones de reconocimiento tienen un efecto lineal en función de la edad, donde las puntuaciones decrecen de manera lineal a mayor edad. Además de lo anterior, el modelo muestra una interacción lineal

de la edad y la educación, donde a partir de los 50 años, las puntuaciones decrecen con una mayor pendiente en participantes con menor número de años de escolaridad, mientras que, en personas con alta educación la pendiente tiende a estabilizarse en función de la edad. El modelo explicó un 9.0% de la varianza de las puntuaciones de reconocimiento.

Porcentaje de retención

El modelo final de regresión múltiple para el porcentaje de retención fue significativo (ver tabla 1-3). Se observó un decremento lineal inversamente proporcional a la edad (ver figura 1-1D). No se mostró efecto de las variables escolaridad o sexo en el porcentaje

de retención. El modelo de regresión explicó un 3.7 % de la varianza del porcentaje de retención.

Datos normativos para las puntuaciones del HVLTR

Para el cálculo del percentil a partir de una puntuación directa, se puede seguir el siguiente ejemplo. Supóngase que se debe calcular el percentil para una mujer de 70 años de edad, con cinco años de escolaridad, que alcanzó una puntuación directa de 15 puntos en el recuerdo total del HVLTR. Para obtener el percentil se deben seguir los siguientes cuatro pasos:

Paso 1. Usando la ecuación 1, se debe calcular el valor predictivo de la puntuación (\hat{Y}_i) a partir de los parámetros (B) establecidos en el modelo final de la tabla 3: $\hat{Y}_i = 19.951 + [-0.105 \cdot (70-58.2)] + [-0.002 \cdot (70-58.2)^2] + [0.267 \cdot (5-9.6)] + [-0.874 \cdot 0] + [-0.004 \cdot ((70-58.2) \cdot (5-9.6))] + [2.1^4 \cdot (70-58.2)^2 \cdot (5-9.6)]$.

Recuérdese que para esta fórmula, la variable sexo se define como 1 para hombre y 0 para mujer. El resultado de la anterior ecuación da como valor predictivo $\hat{Y}_i = 17.288$.

Paso 2. Usando la ecuación 2, se debe calcular el valor residual (e_i), calculando la diferencia entre la puntuación directa obtenida por la persona de recuerdo total (Y_i) y el valor predictivo calculado en el paso 1:

$$\begin{aligned} e_i &= Y_i - \hat{Y}_i \\ e_i &= 15 - 17.288 \\ e_i &= -2.288 \end{aligned}$$

Paso 3. El valor residual (e_i) se debe estandarizar (z_i). Para ello, se emplea el valor DT_e que se ofrece en la tabla 1-4, usando la ecuación 3:

$$\begin{aligned} z_i &= e_i / DT_e \\ z_i &= -2.288 / 4.074 \\ z_i &= -0.562 \end{aligned}$$

Tabla 1-4. Desviación estándar de los valores residuales

| Puntuación | Valores predictivos (\hat{Y}_i) | DT_e |
|-------------------------|-------------------------------------|--------|
| Recuerdo total | Todos los valores | 4.074 |
| Recuerdo diferido | Todos los valores | 2.213 |
| | ≤ 10.257 | 2.137 |
| | 10.258 a 10.740 | 1.690 |
| Reconocimiento | 10.741 a 11.106 | 1.364 |
| | > 11.106 | 1.111 |
| | ≤ 76.479 | 34.975 |
| Porcentaje de retención | 76.480 a 80.649 | 28.826 |
| | 80.650 a 85.712 | 25.756 |
| | > 85.712 | 26.641 |

En este paso, se debe tener en cuenta que los valores residuales de reconocimiento y porcentaje de retención fueron heterogéneos, por tal motivo para calcular el valor residual (e_i) se debe usar la DT_e de acuerdo al valor predictivo obtenido en el paso 1 (\hat{Y}_i), tal como se muestra en la tabla 1-4.

Paso 4. El valor estandarizado (z_i) calculado en el paso 3 se puede transformar a su correspondiente percentil. Para ello, puede emplearse una calculadora en línea (p. ej., <http://www.measuringu.com/pcalcz/>) o una tabla de distribución acumulativa normal⁽³²⁾. En cualquiera de los dos casos, se debe seleccionar el

resultado que indique el porcentaje de área a una cola de la prueba. En este caso, el valor de $z_i = -0.565$ corresponde a un percentil de 28.7. En este último paso, se debe tener en cuenta que las puntuaciones de reconocimiento y porcentaje de retención, sus valores residuales estandarizados no tuvieron una distribución normal, por tal motivo para transformar el valor estandarizado (z_i) a percentil, se debe usar la tabla 1-5.

Calculadora de datos normativos

El procedimiento de cuatro pasos para generar un dato normativo explicado anteriormente ofrece al

Tabla 1-5. Transformación de la puntuación Z_i a percentil para reconocimiento y porcentaje de retención

| Percentil | Reconocimiento | | % de retención | | Percentil | Reconocimiento | | % de retención | | Percentil | Reconocimiento | | % de retención | |
|-----------|----------------|--------|----------------|--------|-----------|----------------|--------|----------------|-------|-----------|----------------|-------|----------------|-------|
| | Z_i | Z_i | Z_i | Z_i | | Z_i | Z_i | Z_i | Z_i | | Z_i | Z_i | Z_i | Z_i |
| <1 | -3.987 | -2.898 | -0.391 | -0.571 | 50 | 0.256 | -0.024 | 75 | 0.715 | 0.681 | | | | |
| 1 | -3.487 | -2.398 | -0.369 | -0.546 | 51 | 0.287 | -0.010 | 76 | 0.733 | 0.682 | | | | |
| 2 | -2.645 | -2.136 | -0.342 | -0.529 | 52 | 0.327 | 0.017 | 77 | 0.746 | 0.692 | | | | |
| 3 | -2.179 | -2.074 | -0.322 | -0.495 | 53 | 0.352 | 0.049 | 78 | 0.753 | 0.698 | | | | |
| 4 | -2.036 | -1.692 | -0.305 | -0.470 | 54 | 0.366 | 0.072 | 79 | 0.765 | 0.705 | | | | |
| 5 | -1.858 | -1.570 | -0.276 | -0.448 | 55 | 0.387 | 0.104 | 80 | 0.769 | 0.715 | | | | |
| 6 | -1.523 | -1.464 | -0.233 | -0.431 | 56 | 0.405 | 0.135 | 81 | 0.783 | 0.724 | | | | |
| 7 | -1.450 | -1.318 | -0.203 | -0.413 | 57 | 0.414 | 0.150 | 82 | 0.793 | 0.740 | | | | |
| 8 | -1.392 | -1.236 | -0.180 | -0.391 | 58 | 0.428 | 0.177 | 83 | 0.804 | 0.753 | | | | |
| 9 | -1.325 | -1.186 | -0.138 | -0.381 | 59 | 0.439 | 0.205 | 84 | 0.816 | 0.783 | | | | |
| 10 | -1.212 | -1.117 | -0.088 | -0.366 | 60 | 0.457 | 0.226 | 85 | 0.821 | 0.816 | | | | |
| 11 | -1.135 | -1.026 | -0.054 | -0.338 | 61 | 0.473 | 0.245 | 86 | 0.839 | 0.980 | | | | |
| 12 | -1.050 | -0.983 | -0.029 | -0.309 | 62 | 0.493 | 0.257 | 87 | 0.849 | 1.046 | | | | |
| 13 | -0.983 | -0.960 | -0.016 | -0.271 | 63 | 0.512 | 0.268 | 88 | 0.857 | 1.109 | | | | |
| 14 | -0.919 | -0.937 | -0.004 | -0.254 | 64 | 0.526 | 0.279 | 89 | 0.861 | 1.136 | | | | |
| 15 | -0.834 | -0.894 | 0.018 | -0.237 | 65 | 0.552 | 0.297 | 90 | 0.869 | 1.170 | | | | |
| 16 | -0.781 | -0.858 | 0.032 | -0.203 | 66 | 0.575 | 0.309 | 91 | 0.884 | 1.201 | | | | |
| 17 | -0.747 | -0.826 | 0.044 | -0.178 | 67 | 0.595 | 0.327 | 92 | 0.891 | 1.257 | | | | |
| 18 | -0.668 | -0.782 | 0.069 | -0.168 | 68 | 0.616 | 0.350 | 93 | 0.901 | 1.302 | | | | |
| 19 | -0.632 | -0.749 | 0.099 | -0.136 | 69 | 0.631 | 0.366 | 94 | 0.909 | 1.392 | | | | |
| 20 | -0.580 | -0.724 | 0.129 | -0.115 | 70 | 0.651 | 0.381 | 95 | 0.921 | 1.442 | | | | |
| 21 | -0.513 | -0.694 | 0.154 | -0.089 | 71 | 0.669 | 0.402 | 96 | 0.933 | 1.524 | | | | |
| 22 | -0.469 | -0.672 | 0.174 | -0.073 | 72 | 0.681 | 0.480 | 97 | 0.964 | 1.690 | | | | |
| 23 | -0.434 | -0.637 | 0.205 | -0.061 | 73 | 0.692 | 0.525 | 98 | 1.003 | 1.933 | | | | |
| 24 | -0.417 | -0.591 | 0.234 | -0.037 | 74 | 0.701 | 0.638 | 99 | 1.026 | 2.698 | | | | |
| | | | | | | | | >99 | 1.153 | 6.541 | | | | |

clínico la capacidad de determinar un percentil exacto para un participante que tiene una puntuación específica en las puntuaciones del HVLTR. Sin embargo, este método puede ser propenso a errores humanos debido al número de cálculos requeridos. Para mejorar la facilidad de uso, los autores crearon una calculadora en Microsoft Excel en la que el clínico debe incluir la edad, la educación, sexo y las puntuaciones del HVLTR para generar de manera automática el valor *z* y el percentil exacto. Esta herramienta está disponible en <https://neuropsychologylearning.com/datos-normativos/>.

DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo consistió en obtener datos normativos para el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins en población colombiana adulta. Los cuatro modelos de regresión (recuerdo total, recuerdo diferido, reconocimiento y porcentaje de retención) fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$). El modelo de recuerdo total explicó el 35.5% de la varianza, el modelo de recuerdo diferido explicó el 28.3% de la varianza, mientras que el modelo de reconocimiento solo explicó el 9.0% y en el correspondiente al porcentaje de retención el 3.7% fue explicado. En los cuatro modelos de regresión final se observó efecto en función de la edad y los años de escolaridad en los puntajes de la prueba.

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que a mayor edad menor puntuación en el HVLTR, esto es consistente con estudios previos en los que se ha reportado la influencia de la edad en el desempeño de la prueba^(6, 7, 11, 16, 17). Por otra parte, las personas con menor número de años de escolaridad obtuvieron puntajes más bajos, lo cual ha sido ampliamente reportado en estudios que destacan el impacto del nivel de escolaridad sobre las puntuaciones⁽¹²⁻¹⁵⁾. Asimismo, las mujeres presentaron mejor desempeño que los hombres sobre todo en la puntuación de recuerdo total, lo cual es consistente con estudios que reportan un rendimiento ligeramente mejor en las mujeres al responder la prueba de Hopkins^(13, 15).

En la literatura existen estudios previamente publicados sobre la normalización del HTVL-R en

diferentes países como Estados Unidos^(11, 13, 15, 17, 18), Australia⁽¹⁴⁾ también se pueden encontrar normas para muestras de diferentes países latinoamericanos como: Brasil⁽¹²⁾, Argentina, Bolivia, Chile, Cuba, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Paraguay, Perú y Puerto Rico⁽¹⁶⁾.

Los datos normativos generados a partir del presente estudio se basaron en regresiones lineales y desviaciones estándar calculadas a partir del método descrito por Van Breukelen y Vlaeyen^(31, 33), y utilizado por diversos grupos de investigación en la normalización de pruebas neuropsicológicas^(26, 34). Este método como parte de sus ventajas permite: 1) identificar variables predictoras (en este caso edad, escolaridad, género y sus interacciones) del desempeño en cada una de las puntuaciones del HVLTR; aportando mayor validez; 2) controlar la multicolinealidad de las variables predictivas; 3) explorar más de un tipo de función (lineal vs cuadrática) y finalmente, detectar violaciones en las asunciones de los modelos estadísticos para su corrección. Además, en contraste con otros estudios donde se asume la distribución normal de los datos en este estudio se comprobó la asunción de normalidad de los residuos estandarizados y así mejorar la precisión del dato normativo.

A pesar de los grandes avances en el área de neuropsicología, se mantiene la tendencia a generalizar el uso de baremos sin considerar el impacto de los factores socioculturales, como la edad, el sexo, el grupo étnico y/o el nivel de escolaridad en el desempeño de los test neuropsicológicos. En Colombia, un porcentaje importante de los neuropsicólogos (56.9%) usan en la evaluación neuropsicológica test que han sido baremados en la población para la que fueron diseñados en su origen, no obstante, es frecuente que en la práctica clínica el neuropsicólogo recurra al uso de normas que tienen poco que ver con los pacientes, lo cual podría generar errores en la interpretación de los resultados^(35, 36). El método de los cuatro pasos para la obtención de datos normativos aporta consistencia en la interpretación del desempeño de la prueba HVLTR al realizar ajustes en función de variables sociodemográficas que podrían afectar los puntajes de la prueba, en este caso, particularmente en la población de adultos colombianos.

Implicaciones

En la actualidad existen muy pocas pruebas baremadas para la población colombiana, por lo cual muchos neuropsicólogos en Colombia suelen utilizar pruebas o baremos provenientes de otros países o interpretar los resultados basados en puntuaciones directas, lo cual puede llevar a errores de interpretación y problemas de diagnóstico⁽³⁵⁾. Por tal motivo, el presente estudio tiene importantes implicaciones prácticas, ya que ofrece una herramienta útil para que los clínicos puedan evaluar los procesos de aprendizaje y memoria y comparar los resultados de pacientes con los de la población normal con características similares.

Limitaciones

Los resultados de este estudio deben ser interpretados teniendo en cuenta las siguientes limitaciones: debido a que los participantes fueron personas de entre 18 y 90 años de edad, residentes de ciudades urbanas en Colombia, cuya lengua materna fue el español, los datos normativos que se presentan no

deberán ser generalizables para personas que no vivan en Colombia, mayores de 90 años o menores a 18, personas cuya lengua materna no sea el español o bien que habiten en zonas rurales. Asimismo, el test de Hopkins es una prueba que se limita en evaluar el aprendizaje verbal, por lo que un pobre desempeño en su ejecución no debe generalizarse a problemas en otros tipos de memoria.

Conclusión

El objetivo de este estudio fue generar datos normativos para la interpretación de la prueba neuropsicológica HVLTR en la población colombiana adulta sana. Se encontró que la edad y la escolaridad están relacionadas con el desempeño en la prueba. Un análisis de regresión logística se utilizó para generar las normas, mismas que podrán ser de gran utilidad para el neuropsicólogo clínico colombiano que trabaja en la evaluación y diagnóstico de los procesos de memoria y aprendizaje tanto en población sana como con pacientes con daño cerebral.

REFERENCIAS

1. Benedict RH, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test–Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*. 1998;12(1):43-55.
2. Woods DL, Wyma JM, Herron TJ, Yund EW. The Bay Area Verbal Learning Test (BAVLT): normative data and the effects of repeated testing, simulated malingering, and traumatic brain injury. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;12(10):654.
3. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese III, Ph D FJ, Gold JM, Goldberg T. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(2):203-13.
4. Brandt J. The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *The Clinical Neuropsychologist*. 1991;5(2):125-42.
5. Murphy KJ, Rich JB, Troyer AK. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2006;12(4):570-4.
6. Hogervorst E, Combrinck M, Lapuerta P, Rue J, Swales K, Budge M. The Hopkins verbal learning test and screening for dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2002;13(1):13-20.
7. Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF, Rosenberg RN. Comparison of the hopkins verbal learning test-revised to the California verbal learning test in Alzheimer's disease. *Applied Neuropsychology*. 2001;8(3):180-4.
8. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2005;74(2):113-9.

9. Van Rheezen TE, Rossell SL. Investigation of the component processes involved in verbal declarative memory function in bipolar disorder: utility of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014;20(7):727-35.
10. Okoukoni C, McTyre ER, Peacock DN, Peiffer AM, Strowd R, Cramer C, Hinson WH, Rapp S, Metheny-Barlow L, Shaw EG, Chan MD. Hippocampal dose volume histogram predicts Hopkins Verbal Learning Test scores after brain irradiation. *Advances in radiation oncology*. 2017;2(4):624-9.
11. Cherner M, Suarez P, Lazzaretto D, Fortuny LA, Mindt MR, Dawes S, Marcotte T, Grant I, Heaton R, HNRC group. Demographically corrected norms for the Brief Visuospatial Memory Test-revised and Hopkins Verbal Learning Test-revised in monolingual Spanish speakers from the US–Mexico border region. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22(3):343-53.
12. Miotto EC, Campanholo KR, Rodrigues MM, Serrao VT, Lucia M, Scaff M. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(12):962-5.
13. Friedman MA, Schinka JA, Mortimer JA, Graves AB. Hopkins verbal learning test–revised: Norms for elderly African Americans. *The Clinical Neuropsychologist*. 2002;16(3):356-72.
14. Hester RL, Kinsella GJ, Ong B, Turner M. Hopkins Verbal Learning Test: normative data for older Australian adults. *Australian Psychologist*. 2004;39(3):251-5.
15. Vanderploeg RD, Schinka JA, Jones T, Small BJ, Borenstein Graves A, Mortimer JA. Elderly norms for the Hopkins verbal learning test-revised. *The Clinical Neuropsychologist*. 2000;14(3):318-24.
16. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Garza MT, Saracho CP, Rodríguez W, Rodríguez-Agudelo Y, Aguayo A, Schebela S, Luna M, Longoni M, Martínez C. Hopkins verbal learning test–revised: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(4):699-718.
17. Duff K. Demographically corrected normative data for the Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised in an elderly sample. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2016;23(3):179-85.
18. Norman MA, Moore DJ, Taylor M, Franklin Jr D, Cysique L, Ake C, Lazzaretto D, Vaida F, Heaton RK, Hnrc Group. Demographically corrected norms for African Americans and Caucasians on the Hopkins verbal learning test–revised, brief visuospatial memory test–revised, Stroop color and word test, and Wisconsin card sorting test 64-card version. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2011;33(7):793-804.
19. Rivera D, Olivera Plaza SL, Quijano MC, Calderón Chagualá JA, De los Reyes Aragón CJ, Utria Rodríguez OE, ... Arango-Lasprilla JC. Datos normativos del Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins – Revisado para población colombiana. En Arango-Lasprilla JC, Rivera D. *Neuropsicología en Colombia: Datos normativos, estado actual y retos a futuro*. Editorial Universidad Autónoma de Manizales; 2015. p. 239-251.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
21. Villaseñor-Cabrera T, Guàrdia-Olmos J, Jiménez-Maldonado M, Rizo-Curiel G, Perú-Cebollero M. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in the Mexican population. *Quality & Quantity*. 2010;44(6):1105-12.
22. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001;16(9):606-13.
23. Simon GE, Rutter CM, Peterson D, Oliver M, Whiteside U, Operskalski B, Ludman EJ. Does response on the PHQ-9 Depression Questionnaire predict subsequent suicide attempt or suicide death?. *Psychiatric services*. 2013;64(12):1195-202.
24. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland State Medical Journal*. 1965.

25. Guàrdia-Olmos J, Rivera D, Peró-Cebollero M, Arango-Lasprilla, JC. Metodología para la creación de datos normativos para pruebas neuropsicológicas en población colombiana. En Arango-Lasprilla JC, Rivera D, editores. *Neuropsicología en Colombia: Datos normativos, estado actual y retos a futuro*. Colombia: Editorial Universidad Autónoma de Manizales; 2015. p. 47-80.
26. Guàrdia-Olmos J, Peró-Cebollero M, Rivera D, Arango-Lasprilla JC. Methodology for the development of normative data for ten Spanish-language neuropsychological tests in eleven Latin American countries. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(4):493-9.
27. Kutner MH, Nachtsheim C, Neter J, Li W. *Applied linear statistical models* 5^{ta} ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2005.
28. Aiken LS, West SG, Reno RR. *Multiple regression: Testing and interpreting interactions*. Sage; 1991.
29. Cook RD. Detection of influential observation in linear regression. *Technometrics*. 1977;19(1):15-8.
30. Rivera D, Arango-Lasprilla JC. Methodology for the development of normative data for Spanish-speaking pediatric populations. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(3):581-92.
31. Rivera D, Olabarrieta-Landa L, Van der Elst W, Gonzalez I, Rodríguez-Agudelo Y, Aguayo Arelis A, Rodríguez-Irizarry W, García de la Cadena C, Arango-Lasprilla JC. Normative data for verbal fluency in healthy Latin American adults: Letter M, and fruits and occupations categories. *Neuropsychology*. 2019;33(3):287.
32. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society; 2006.
33. Van Breukelen GJ, Vlaeyen JW. Norming clinical questionnaires with multiple regression: The Pain Cognition List. *Psychological Assessment*. 2005;17(3):336.
34. Van der Elst W, Ouweland C, van der Werf G, Kuyper H, Lee N, Jolles J. The Amsterdam Executive Function Inventory (AEFI): psychometric properties and demographically corrected normative data for adolescents aged between 15 and 18 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2012;1;34(2):160-71.
35. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, editores. *Neuropsicología en Colombia: Datos normativos, estado actual y retos a futuro*. Universidad Autónoma de Manizales; 2015.
36. Arango-Lasprilla JC, Stevens L, Morlett Paredes A, Ardila A, Rivera D. Profession of neuropsychology in Latin America. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2017;24(4):318-30.

REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN ADULTOS CON EPILEPSIA FOCAL

Julián Carvajal-Castrillón¹ y Karina López Hernández²

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta entre 45 y 50 millones de personas en el mundo, siendo la responsable del 1% de la carga global de enfermedad. Se han documentado alteraciones neuropsicológicas relacionadas con las epilepsias de inicio focal, las cuales son específicas de acuerdo a la zona de déficit funcional y están relacionadas no solo con la fisiopatogenia de la enfermedad, sino también con factores como edad de inicio de las crisis, tratamiento farmacológico, comorbilidades afectivas y privación cultural. Por su parte, la rehabilitación neuropsicológica es una terapia que propende por la mejoría de las alteraciones neuropsicológicas, a través de procedimientos, técnicas y empleo de ayudas externas, favoreciendo el procesamiento de información y una mejor adaptación del paciente con epilepsia. Este artículo describe los fundamentos teóricos y clínicos para la intervención de los procesos cognitivos alterados en las epilepsias focales de las áreas temporales, frontales y parieto-occipitales.

Palabras claves:

epilepsia del lóbulo temporal, lóbulo frontal, memoria, neuropsicología clínica, rehabilitación neuropsicológica.

Correspondencia:

Instituto Neurológico de Colombia,
Calle 55 #46-36, Medellín,
Antioquia, Colombia.
Teléfono +57 (4) 5766666. e-mail:
julian.carvajalcastrillon@gmail.com

¹ Neuropsicólogo clínico. Instituto Neurológico de Colombia. Grupo de investigación en psicología salud y sociedad. Universidad CES.

² Psicóloga. Universidad CES.

NEUROPSICOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es un trastorno neurológico que se caracteriza por: al menos dos crisis no provocadas con una ocurrencia de más de 24 horas de separación; una crisis no provocada y una probabilidad de presentar nuevos eventos durante los 10 años siguientes, similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) tras la aparición de dos crisis no provocadas⁽¹⁾. Es una enfermedad crónica que afecta entre 45 y 50 millones de personas en el mundo; además es responsable del 1% de la carga global de enfermedad. Se estima en la actualidad 2.4 millones de nuevos casos y 90% de ellos pertenecen a países en desarrollo⁽²⁾.

Tanto los tipos de epilepsia como los diferentes factores etiológicos de esta enfermedad, se relacionan con alteraciones cognitivas específicas⁽³⁾. Se ha propuesto que es necesario considerar en el deterioro cognitivo del paciente, factores asociados como la edad de inicio de la epilepsia, la frecuencia y tipo de crisis, la medicación, la comorbilidad psiquiátrica, la privación sociocultural, la lateralización del foco epileptogénico, la neuroplasticidad, el tipo de lesión, entre otros⁽⁴⁾. Esto puede en ocasiones dificultar la generalización de los resultados cognitivos a la totalidad de los pacientes, lo cual implica que no siempre se encuentren perfiles neuropsicológicos bien definidos de acuerdo con el tipo de epilepsia⁽⁵⁾.

A pesar de ello, se han documentado alteraciones neuropsicológicas relacionadas con las epilepsias de inicio focal, las cuales son específicas según la localización de la zona donde se presentan las descargas⁽⁶⁾. La evaluación neuropsicológica, al igual que la rehabilitación neuropsicológica (RN), son aplicaciones de la neuropsicología clínica, disciplina que se encarga de estudiar la relación entre el sistema nervioso y la conducta en el contexto de lesiones y enfermedades neurológicas, como las epilepsias. Uno de los objetivos de la evaluación neuropsicológica en epilepsia es documentar el funcionamiento cognitivo del paciente, describiendo cuales son las alteraciones neuropsicológicas que presenta y sugiriendo una zona de déficit funcional⁽⁷⁾. Por su parte, la RN

es una terapia que propende por la mejoría de los procesos psicológicos superiores alterados, a través de procedimientos, técnicas y empleo de ayudas externas, favoreciendo el procesamiento de información y una mejor adaptación del paciente con epilepsia⁽⁸⁾.

Los mecanismos de intervención implementados en esta terapia, son la restauración, entendida como la recuperación cognitiva a través de su estimulación directa; la sustitución, definida como la asimilación de la función deteriorada por otra conservada y el uso de estrategias internas; y la compensación, que se conoce como los cambios ambientales y el empleo de ayudas externas, que mitiguen el impacto cotidiano de las alteraciones neuropsicológicas⁽⁹⁾.

En cuanto a la restitución en la epilepsia, se han utilizado ejercicios en papel y lápiz⁽¹⁰⁾, sin embargo, más recientemente, se ha recurrido al soporte informático como herramienta en el proceso de intervención, por lo que existe una tendencia actual, cada vez más nítida de incorporar el ordenador en la intervención neuropsicológica de la epilepsia. El neuropsicólogo que ejecute programas de rehabilitación en epilepsia tiene la posibilidad de emplear desde softwares que contengan programas para trabajar una o varias habilidades cognitivas por separado, hasta aquellos que plantean una estimulación holística⁽¹¹⁾.

Respecto al mecanismo que debe emplearse en la RN de la epilepsia, se encuentran diferentes enfoques, algunos enfatizan en la importancia de la restauración⁽¹²⁾, mientras otros consideran que es prioritario en el proceso de intervención neuropsicológica el uso de estrategias internas y externas principalmente, mas no intentar mejorar la capacidad del paciente para procesar la información, ya que a diferencia de los traumas de cráneo y los ataques cerebrovasculares, la epilepsia es una condición crónica que puede generar un deterioro cognitivo progresivo al igual que el uso de algunos medicamentos para la enfermedad, lo que podría hacer menos tratables las deficiencias intelectuales⁽¹³⁾. Así mismo, se ha propuesto diseñar programas de rehabilitación empleando tanto la restitución como el uso de estrategias

compensatorias, lo cual ha demostrado ser efectivo para la intervención neuropsicológica de la atención y de la memoria en la epilepsia⁽¹⁴⁾.

Otro punto importante de discusión es determinar en qué momento debe finalizar el proceso neurorrehabilitador en epilepsia, teniendo en cuenta que existen tratamientos tanto farmacológicos como quirúrgicos en las epilepsias. En el primer caso las crisis se continúan presentando a lo largo de la vida, mientras que en las epilepsias quirúrgicas las crisis pueden disminuir al igual que el empleo de medicamentos, lo que podría favorecer una adecuada recuperación cognitiva postoperatoria. Sin embargo, hay acuerdo en que el alta del paciente, se define a partir de una mejoría en las actividades de la vida diaria y en una mayor participación del paciente a nivel familiar, laboral, social y académico.

Acerca de la eficacia de la RN en epilepsia focal, en los últimos tres años se han reportado en la literatura estudios de revisión de tema^(12, 15, 16, 17, 18) ensayos clínicos^(19, 20, 21, 22) y estudios observacionales⁽²³⁾, en los que se evidencia mejoría en el rendimiento cognitivo, especialmente en el proceso de memoria luego de realizar la RN, además, un estudio aleatorizado realizado por Barr (2016), indicó que las técnicas tradicionales de rehabilitación de la memoria pueden ayudar a reducir la carga del deterioro de la memoria en la epilepsia focal del lóbulo temporal (ELT)⁽¹⁸⁾.

En un ensayo clínico controlado se evaluó el impacto de la estrategia de compensación en personas con ELT izquierda y derecha; el rendimiento de la memoria se probó después de aprender listas de palabras y se encontró que el procesamiento fonético no mejora el rendimiento de paciente con ELT izquierdo, pero lo hizo en aquellos con ELT derecho⁽¹²⁾.

En un artículo de revisión, se reportaron dos estudios acerca de la eficacia de la RN en epilepsia⁽²¹⁾. El primero, fue un estudio observacional prospectivo informó los hallazgos desde un enfoque más multifacético que incluía la enseñanza de estrategias cognitivas, ayudas externas y entrenamiento

computarizado, y los resultados evidenciaron aumento en memoria verbal y mejores calificaciones por parte de los participante con respecto al rendimiento de su memoria diaria. En el otro estudio con participantes posquirúrgicos a los cuales se les realizó un programa de rehabilitación cognitiva, se encontraron mejoras en la memoria y en las puntuaciones de las pruebas de denominación y en las valoraciones individuales que no fueron observadas en los controles. Estos hallazgos demuestran la eficacia de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes con epilepsia, especialmente en ELT.

Finalmente, la RN en el paciente con epilepsia focal, debe realizarse según las alteraciones cognitivas relacionadas con el tipo de epilepsia que presente, puesto que la localización de la zona de déficit funcional varía según el área de inicio ictal, generando diferentes perfiles cognitivos en las epilepsias temporales, frontales y de cuadrante posterior.

Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia focal del lóbulo temporal (ELT) se caracteriza por crisis parciales complejas y secundariamente generalizadas⁽²⁴⁾. Es una enfermedad de difícil manejo y farmacorresistente⁽²⁵⁾. Entre 60 y 80% de pacientes candidatos a cirugía de epilepsia presentan una ELT⁽²⁶⁾. Otra característica de la ELT, es su comorbilidad con alteraciones neuropsicológicas relacionadas con la frecuencia y edad de inicio de los eventos ictales, los cuales pueden ser focales al inicio, pero generalizados durante el curso de la enfermedad, llevando al paciente en ocasiones a desarrollar cuadros demenciales⁽²⁷⁾.

La esclerosis hipocampal (EH) es la principal causa de la ELT, sin embargo, su etiología también puede ser esporádica o genética⁽²⁸⁾. Otras causas de ELT son los tumores de bajo grado, malformaciones del neurodesarrollo, anormalidades vasculares y áreas de gliosis secundarias a traumatismo, enfermedad cerebrovascular o infección del sistema nervioso central⁽²⁹⁾.

La ELT por EH conforma un síndrome con características propias en cuanto a las manifestaciones

ictales y al curso de la enfermedad. Es frecuente encontrar en estos pacientes antecedentes de convulsiones febriles, meningitis o encefalitis e hipoxia perinatal^(30, 31).

La evolución de la enfermedad se caracteriza por inicio de crisis en la infancia, las cuales reaparecen en la edad adulta, luego de un periodo de inactividad de la epilepsia. Más del 80% de los pacientes reportan un aura, como sensación de *déjà vu*, ansiedad o miedo, así como manifestaciones viscerales tipo náuseas y movimientos ascendentes epigástricos. La crisis continúa con desconexión con el medio, fijación de la mirada, arresto motor, distonía unilateral y automatismos, tanto oroalimentarios como manuales, seguidos de manifestaciones autonómicas (midriasis, hiperventilación, piloerección y taquicardia)⁽³²⁾. Al finalizar la crisis, el paciente entra en un periodo posictal, cuyas características dependen de la zona de inicio ictal, siendo las más comunes hemiplejía, afasia, rascado nasal, tos y urgencia urinaria^(16, 33).

Alteraciones cognitivas

Los pacientes con ELT, presenta alteraciones cognitivas en relación con la zona de déficit funcional y a la lateralización de la actividad ictal⁽³⁴⁾. En ELT suelen reportarse quejas de memoria y disminución generalizada en el rendimiento cognitivo^(35,36). En la valoración neuropsicológica pueden observarse diferencias entre pacientes con ELT izquierda y derecha⁽³⁷⁾. En ELT izquierda, se evidencian dificultades en memoria verbal y nominación, así como bajas habilidades verbales en las escalas de inteligencia; por el contrario, los pacientes con ELT derecha, presentan disminución en la memoria no verbal y rendimiento inferior en tareas de ejecución⁽³⁸⁾. Sin importar la lateralización del foco, suelen presentarse dificultades ejecutivas y atencionales, secundarias a la diseminación de la actividad eléctrica hacia regiones frontales⁽³⁹⁾.

Rehabilitación neuropsicológica

Mediante la evaluación neuropsicológica es posible conocer el rendimiento del en memoria verbal como no verbal, así como la lateralización de este proce-

so cognitivo en el cerebro. Todo esto debe ser considerado en el proceso de RN en ELT. Por ejemplo, en un paciente con una lesión en el lóbulo temporal izquierdo, quien evidencia una amnesia para material verbal, pero integridad en los procesos mnésicos no verbales, es posible que cuente con un adecuado funcionamiento en el hemisferio sano y la intervención debería enfocarse en estrategias como la visualización, la cual es de tipo no verbal. En este caso la rehabilitación tendría un buen pronóstico, al igual que en aquellos pacientes que, a pesar de tener una lesión temporal unilateral, tengan un desempeño adecuado en ambos tipos de memoria.

En los casos de cirugía de epilepsia, la RN en ELT debe considerar siempre los hallazgos del test de Wada. Este examen se fundamenta en que la anestesia de un hemisferio cerebral permite evaluar, de forma independiente, las funciones cognitivas del hemisferio cerebral contralateral⁽⁴⁰⁾. Pretende, de esta forma, predecir las posibles secuelas de una intervención quirúrgica en la que se extirpa un fragmento de tejido cerebral⁽⁴¹⁾. Este procedimiento permite conocer la contribución individual de cada hemisferio a determinadas funciones cerebrales y adquiere especial interés cuando se evalúan funciones que están lateralizadas a un único hemisferio cerebral, como es la memoria^(42, 43).

El test de Wada, permite objetivar los valores de reserva funcional (funcionamiento mnésico del hemisferio contralateral a la zona de inicio ictal) y la adecuación funcional (desempeño en memoria del hemisferio ipsilateral). Un paciente, según el test de Wada, que cuente con una baja reserva funcional, posterior a la cirugía, tendría menos probabilidades de presentar una recuperación cognitiva exitosa posterior al proceso de rehabilitación. Es decir, el impacto de la RN a través del mecanismo de restauración, es directamente proporcional a la reserva funcional del hemisferio sano. Por su parte, una pobre adecuación funcional, representaría una escasa pérdida de memoria después de la cirugía, así como una mejoría cognitiva en el postoperatorio, puesto que la diseminación de descargas hacia el lóbulo temporal indemne se reduciría, permitiéndole un mejor funcionamiento mnésico postquirúrgico.

La rehabilitación de la memoria en la ELT debe iniciar con un entrenamiento metacognitivo que permita al paciente conocer el funcionamiento de la memoria y la real severidad e impacto de las deficiencias mnésicas que presenta, pues es frecuente encontrar en los pacientes con epilepsia una disminución en la autoeficacia respecto a su memoria⁽⁴³⁾. Esto genera desconfianza en cuanto al propio desempeño y refuerza una percepción sesgada de sus problemas cognitivos, asumiéndolos como muy graves, cuando en realidad no lo son.

De igual manera, al inicio de la terapia es necesario explicar al paciente con epilepsia los principios básicos para tener una mejor memoria, tales como dedicar un tiempo necesario para lograr retener información, realizar una elección consciente de lo que se desea aprender, evitar distractores, observar en detalle y elaborar cognitivamente la información⁽⁴³⁾.

El segundo punto de la terapia consiste en la elaboración de una lista de olvidos cotidianos, que el paciente y su familia observen. Sesión tras sesión se analizan posibles soluciones empleando mecanismos de sustitución y compensación⁽⁴⁴⁾. Posteriormente, se desarrollan actividades de visualización, asociación y categorización.

La visualización en la generación de imágenes mentales del material que desea memorizar⁽⁴⁵⁾, lo que ha demostrado ser eficaz para tratar trastornos de memoria^(46, 47). La asociación consiste en generar vínculos de significado entre diferentes informaciones, para recordarlas conjuntamente; de igual forma, pueden establecerse relaciones entre una información ya consolidada y una nueva que se quiere memorizar. Finalmente, la categorización, consiste en organizar la información antes de aprenderla⁽⁴⁸⁾.

Epilepsia del lóbulo frontal

Si bien, la epilepsia del lóbulo frontal (ELF) se manifiesta clínicamente a través una variada semiología debido a la amplia conectividad y alta complejidad estructural y funcional de las redes neurofuncionales anteriores, pueden definirse como un grupo de

síndromes epilépticos cuya zona de inicio ictal se encuentra en regiones frontales. Su prevalencia es inferior a las epilepsias del lóbulo temporal (ELT), siendo el segundo tipo más común de epilepsia parcial⁽⁴⁹⁾, así como la segunda causa de manejo quirúrgico para epilepsia refractaria⁽⁵⁰⁾.

Comúnmente, las crisis en las ELF, se caracterizan por actividad motora prominente, en especial en miembros inferiores, posturas tónicas uni o bilaterales, movimientos clónicos contralaterales, automatismos complejos, vocalizaciones o arresto del lenguaje, breve duración, preservación de la conciencia, estado post-ictal ausente o muy corto y aparición de crisis nocturnas⁽⁵⁾. La semiología clínica en ELF depende de la focalización y lateralización de la región epileptogénica, por tanto, se han propuesto clasificaciones de acuerdo con el tipo de crisis y a la zona de inicio ictal, tales como epilepsias del área motora primaria, motora suplementaria y prefrontal o epilepsia dorsolateral, mesial frontal y orbitofrontal⁽⁵¹⁾.

Las ELF han sido asociadas con diferentes etiologías como displasias corticales, tumores, anomalías vasculares, áreas de encefalomalacia postraumática, entre otras. Así mismo, se han relacionado con factores genéticos como en el caso de la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante⁽⁵²⁾.

Alteraciones cognitivas

En las ELF, se han encontrado alteraciones neuropsicológicas particulares, más comúnmente, cuando la zona de déficit funcional lateraliza izquierda⁽⁵³⁾. Las alteraciones ejecutivas en la planeación y la programación, así como el deterioro en la atención y en el control inhibitorio⁽⁵⁴⁾, se han reportado como hallazgos cognitivos implicados en las ELF, relacionando este perfil de afectación con el encontrado en los daños cerebrales súbitos frontales como los traumáticos y vasculares, aunque de características neuropsicológicas y conductuales más leves⁽⁵⁵⁾. Dicho patrón de compromiso cognitivo, permite diferenciar la neuropsicología de las ELF, en comparación a otras epilepsias⁽⁵⁾, sin embargo esta especificidad de la valoración puede

dificultarse sustancialmente cuando no hay una lesión estructural relacionada con la zona de inicio ictal⁽⁵⁶⁾, de igual modo, en los casos de daño focal, puede variar según la focalización, lateralización y tamaño de la lesión⁽⁵³⁾.

Es frecuente encontrar alteraciones en las funciones ejecutivas en los pacientes con ELF, evidentes en dificultades para seleccionar e iniciar planes cognitivo-comportamentales, así como para inhibir respuestas cognitivas y conductuales⁽⁵⁵⁾. De igual forma los pacientes con ELF, pueden presentar otras dificultades ejecutivas como fallas en la anticipación de consecuencias, para seleccionar objetivos y metas, planear y organizar patrones de respuestas conductuales complejas y errores en los altos niveles de razonamiento y conceptualización⁽⁵⁶⁾.

La formación de conceptos, la flexibilidad cognitiva, la memoria operativa, la ponderación de alternativas de solución de problemas, el control de tiempo, la estimación de probabilidades y la cognición social corresponden a habilidades ejecutivas que pueden afectarse en la ELF⁽⁵⁴⁾. Estos trastornos disejecutivos pueden apreciarse en pruebas cognitivas como en Test de Clasificación de Cartas Wisconsin, en el que los pacientes con ELF presentan una alta proporción de errores perseverativos⁽⁵⁷⁾, indicando rigidez cognitiva, también en tareas como Stroop Test, Pruebas de Trazado de Caminos y Fluidez Verbal Semántica y Fonológica, pueden observarse las deficiencias en redes neuropsicológicas frontales propias de las ELF^(58, 59).

Si bien, estas alteraciones se relacionan con la epilepsia misma y con factores implicados en la enfermedad como la medicación, la edad de inicio y la frecuencia de crisis⁽⁴⁾, deben considerarse también los efectos cognitivos adversos del tratamiento quirúrgico de las ELF, pues existe evidencia de un posible decremento en el rendimiento neuropsicológico postoperatorio. En los pacientes intervenidos, se ha encontrado un incremento de las alteraciones en las funciones ejecutivas⁽⁵⁾, como deterioro en la fluidez verbal y no verbal cuando se realizan resecciones en la corteza dorsolateral frontal, mientras que las cirugías

prefrontales extensas conllevan un importante afectación ejecutiva, lo cual puede apreciarse en la prueba Wisconsin, donde los pacientes pueden obtener, después del acto quirúrgico, más respuestas perseverativas, lo que sugiere mayor rigidez cognitiva, y un menor número de categorías⁽⁵³⁾. Puede por tanto observarse un deterioro cognitivo en las resecciones frontales⁽⁵⁴⁾. Las ELF, se han relacionado a nivel neurocognitivo con deficiencias atencionales, disminución en la respuesta psicomotora y bajo span o volumen de aprehensión inicial, siendo un marcador de desempeño neuropsicológico importante en este tipo de epilepsia las fallas en la atención sostenida, evidentes en pobres ejecuciones durante la tarea de repetición de dígitos en progresión⁽⁶⁰⁾ incremento de la distractibilidad y vulnerabilidad cognitiva a la interferencia⁽⁵⁵⁾.

Rehabilitación neuropsicológica

La terapia de rehabilitación para los trastornos atencionales debe realizarse siempre en primer lugar, debido a la importancia de la atención como base de otros procesos cognitivos. Como mecanismos rehabilitadores, son de especial relevancia en las ELF, la compensación y la restitución del déficit atencional, ambas ayudan al paciente con epilepsia a mejorar las deficiencias cognitivas, los resultados se generalizan a las actividades diarias e incrementan la calidad de vida⁽¹⁰⁾. La compensación tiene un mayor impacto funcional y se relaciona con una disminución significativa de las quejas atencionales del paciente⁽¹⁴⁾. La restitución para la intervención de la atención en las ELF, debe realizarse, iniciando con los niveles atencionales más básicos, es decir en orden jerárquico⁽⁶¹⁾.

Para mejorar el sostenimiento de la atención, se implementan tareas donde el paciente debe realizar ejercicio de vigilancia continua ante estímulos presentados por confrontación visual o auditiva. En la intervención de la atención selectiva, se realizan tareas a las que se añade un distractor visual o auditivo o información irrelevantes⁽⁶²⁾.

La atención alternante se trabaja al cambiar la atención entre dos estímulos no simultáneos con éxito y velocidad. Para esto, es importante

plantear al paciente una tarea en la cual haya dos consignas de trabajo diferentes que se alternen según tiempos definidos, con el fin de que el paciente primero atienda a un grupo de estímulos y posteriormente a otro. Para estimular la atención dividida, se emplean tareas que exigen atender a dos o más estímulos de forma simultánea, en especial tareas duales que combinan una tarea de atención sostenida con otra de memoria operativa o de atención selectiva⁽⁶¹⁾.

Finalmente, es útil usar estrategias internas y externas, como el entrenamiento metacognitivo, que consiste en explicar y hacer consciente al paciente del funcionamiento de la atención, sus trastornos e impacto en las actividades diarias⁽¹⁴⁾. La psicoeducación, las recomendaciones para remediar el impacto funcional, la modificación del entorno, el establecimiento de rutinas, el uso de autoinstrucciones y el empleo de apoyos (agendas, alarmas), son estrategias que pueden emplearse para minimizar el impacto funcional de las dificultades atencionales en las ELF⁽⁶³⁾.

La intervención de las funciones ejecutivas en las ELF, debe comenzar entrenando al paciente en automonitoreo, estrategia de sustitución para promover un mayor control sobre las respuestas conductuales, la planeación y el rendimiento en actividades cotidianas. El paciente es instruido para que constantemente se esté auto-supervisando, con el objetivo de disminuir los errores, verificar el cumplimiento de las actividades y no realizar ejecuciones automáticas con escaso nivel atencional.

Una estrategia para mejorar la autosupervisión, es enseñar al paciente a que realice pausas periódicas durante su actividad, en las cuales debe analizar los avances de dicha actividad y qué le resta para culminarla, el tiempo que se ha tomado y qué le falta para su terminación, de manera que pueda valorar su desempeño y corregirse a tiempo si no la está realizando correctamente⁽⁶⁴⁾. De igual forma, pueden emplearse estrategias como las autoinstrucciones y el entrenamiento metacognitivo⁽⁶⁵⁾. A continuación, debe trabajarse la planeación, sugiriendo al paciente realizar una programación de las actividades diarias, priorizando aquellas más

importantes¹⁰. Las rutinas cotidianas disminuyen los olvidos por errores de planeación¹⁴.

La técnica de selección y ejecución de planes cognitivos consiste en la puesta en marcha de una secuencia de comportamientos hasta culminar una actividad específica. El paciente debe iniciar describiendo los pasos necesarios para realizar una actividad poco compleja como separar una cita médica, considerando la secuenciación de acciones. Posteriormente se planean con el paciente trámites más complejos, simulando contratiempos que el paciente debe resolver⁽⁶³⁾. La planeación, tiene implícita otra técnica útil en la intervención de funciones ejecutivas, que consiste en la descomposición de las actividades. El paciente deberá aprender a dividir las tareas en pequeños pasos, para ser consciente de ellos e irlos implementando de forma secuencial hasta culminar la tarea.

En la intervención del funcionamiento ejecutivo, es también importante guiar al paciente respecto al control del tiempo, para lo que se promueve la conciencia del tiempo a través de las pausas de autosupervisión, que consiste en una detención periódica de la actividad durante la cual el paciente evalúa los avances para llegar a la meta que se propuso en la tarea, teniendo en cuenta el tiempo invertido y restante⁽⁶⁵⁾.

En cuanto a la compensación, con la familia y el paciente, puede revisarse la organización de los espacios del paciente y el uso de programadores que incluyen fechas, compromisos sociales, citas médicas y pagos a realizar^(45, 66).

Epilepsia del lóbulo occipital y parietal

Las epilepsias del lóbulo occipital (ELO) representan el 5-10% de todas las epilepsias⁽⁶⁶⁾. Son un grupo de trastornos convulsivos que se originan en los lóbulos occipitales⁽⁶⁷⁾, se caracterizan por la presencia de crisis que ocurren en estado de vigilia y se relacionan con síntomas visuales. La ELO se encuentra dentro de las epilepsias focales de la infancia, es más frecuente en edad preescolar, teniendo su pico de inicio a los dos años, mientras que en el adulto ocurre con menor frecuencia⁽⁶⁸⁾.

En estudios poblacionales de epilepsia recién diagnosticada, la ELO se ha identificado entre el 1.2 y el 2.6% de los pacientes con epilepsia focal⁽⁶⁷⁾. Los síntomas principales se dividen en dos; manifestaciones visuales como ceguera, alucinaciones visuales simples o complejas, palinopsia; y síntomas oculomotores como desviación ocular tónica, nistagmus y cierre repetitivo o aleteo del párpado⁽⁶⁹⁾. Toda la sintomatología por lo regular no tiene una duración mayor a un minuto⁽⁶⁸⁾.

La Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos, reconoció diferentes tipos de ELO, clasificadas en idiopática, sintomática y criptogénica⁽⁷⁰⁾. La ELO en formas sintomáticas se asocia a causas estructurales o metabólicas como enfermedades mitocondriales, epilepsias mioclónicas progresivas y malformaciones del neurodesarrollo como la displasia cortical occipital (DCO)⁽⁶⁸⁾. La DCO es la principal causa de epilepsia refractaria en niños y la segunda causa de crisis en adultos sometidos a cirugía de epilepsia. Se estima que un 76% de los pacientes con DCO sufren de epilepsia refractaria y edad de inicio de las crisis en la infancia⁽⁷¹⁾.

Las ELO idiopáticas presentan una fuerte asociación genética y no están relacionadas con anomalías cerebrales estructurales, y entre esas se encuentran la epilepsia occipital benigna tardía (Gastaut), epilepsia occipital fotosensitiva, epilepsia parcial benigna atípica de la infancia y epilepsia occipital benigna temprana (Panayiotopoulos). Generalmente comienza a la edad de 1 a 14 años y se caracteriza por manifestaciones autonómicas como náuseas, vómitos, cambios respiratorios, sudoración y palidez y suelen ir seguidas de desviación tónica ocular y desconexión con el medio⁽⁶⁶⁾. Por el contrario, las epilepsias occipitales criptogénicas poseen una etiología desconocida⁽⁷²⁾.

La ELO es difícil de diagnosticar y puede presentarse como un ELT sin síntomas o signos específicos que sugieren una patología occipital. Debido a las múltiples conexiones occipito-temporales, la actividad ictal desde el lóbulo occipital puede diseminarse rápidamente al lóbulo temporal⁽⁷³⁾. El estudio no invasivo que incluye resonancia

magnética nuclear, PET, SPECT y videotelemedría, a menudo no logra localizar con precisión las crisis del lóbulo occipital, haciendo necesario realizar registros electroencefalográficos invasivos⁽⁷⁴⁾.

Por su parte, la epilepsia originada en el lóbulo parietal (ELP) es poco frecuente, los hallazgos clínicos son escasos en la literatura, representa el tercer tipo más común, precedida por las de los lóbulos temporal y frontal y su frecuencia oscila entre el 4,4 y el 6% de todas las epilepsias⁽⁷⁵⁾. Se caracteriza por tener un patrón de sintomatología sensorial⁽⁷⁶⁾ y comprende una serie de síntomas, desde alucinaciones visuales hasta ilusiones cinestésicas. Las manifestaciones iniciales más comunes son somatosensoriales como parestesias, disestesias, adormecimiento, sensación de arrastramiento debajo de la piel, de escozor o quemazón, alteraciones de la imagen corporal como ilusiones cinestésicas, sensación de movimiento ocular y vértigo⁽⁷⁷⁾. Algunos pacientes reportan alucinaciones visuales o auditivas simples y complejas⁽⁷⁸⁾.

La ELP se ha asociado a lesiones ocupantes de espacio, como tumores, anomalías congénitas, zonas de encefalomalacia y gliosis, malformaciones y lesiones vasculares⁽⁷⁶⁾. Este tipo de epilepsia es de difícil diagnóstico, dado que las áreas parietales son zonas de asociación de vías corticales, por eso, pocas veces se registra la zona de inicio ictal en el lóbulo parietal, ya que las manifestaciones de la crisis sugieren compromiso de otras regiones cerebrales⁽⁷⁹⁾.

Alteraciones cognitivas

La evaluación neuropsicológica es útil al momento de caracterizar las funciones cognitivas en pacientes con ELO y ELP, ya que permite obtener una aproximación de las áreas cerebrales disfuncionales relacionadas con la actividad ictal⁽⁸⁰⁾. Lesiones occipito-parietales pueden ocasionar dificultades visoespaciales afectando la localización, búsqueda y rastreo visual, y un conjunto de habilidades visoconstructivas implicadas en múltiples actividades de la vida diaria⁽⁸¹⁾. Dado que las regiones corticales posteriores están involucradas tanto en

el procesamiento visual de bajo como en el alto nivel, se ha planteado que las crisis pueden alterar el funcionamiento normal de los circuitos occipito-parietales, generando deficiencias perceptuales y práxicas⁽⁷⁴⁾. Los pacientes con ELO suelen presentar un rendimiento inferior en las habilidades perceptuales básicas y en el reconocimiento de rostros⁽⁸²⁾. Pueden encontrarse también fallas en la integración visual, principalmente cuando la zona de déficit funcional es bilateral⁽⁸³⁾. El daño parietal bilateral puede ocasionar graves dificultades en la percepción del espacio y para discriminar la profundidad⁽⁷⁹⁾. Estas dificultades espaciales se manifiestan en actividades como bajar las escaleras, la horizontalidad en la lectura u orientarse en el espacio⁸⁴. Alteraciones en el córtex parietal derecho se asocian con problemas para atender a determinadas localizaciones espaciales e incapacidad para reproducir imágenes complejas, esto es lo que comúnmente se denomina heminegligencia^(85, 88). Lesiones bilaterales de la unión occipito-parietal se relacionan con Síndrome de Balint⁽⁸⁰⁾.

Rehabilitación neuropsicológica

El tratamiento específico de las dificultades visuoespaciales se basa tanto en la implementación de estrategias que permitan su compensación como en estrategias encaminadas a la sustitución⁽⁸⁶⁾. Los pacientes con ELO y ELP, manifiestan síndromes neuropsicológicos con impacto en las actividades cotidianas⁽⁷⁴⁾. Para trabajar estas dificultades se necesita desarrollar un programa centrado en los procesos de control visomotor relacionado con los procesos de control atencional y funcionamiento ejecutivo^(80, 84).

Las actividades para la estimulación de la percepción, se fundamentan en la discriminación e identificación de estímulos visuales⁽⁸³⁾. Al inicio de la rehabilitación se recomienda empezar a trabajar el aumento de la conciencia del déficit alterado y su repercusión en la vida cotidiana, además de implementar un programa de las dificultades visuoespaciales centrado en el entrenamiento y compensación de las capacidades de focalización atencional, atención selectiva y alternante que permita orientar el comportamiento del paciente a desarrollar los procesos oculomotores y

la búsqueda visual^(84, 85). La primera fase persigue la automatización del movimiento de los ojos sobre la horizontal izquierda-derecha para abarcar la mayor longitud posible de visión y tener siempre una completa apreciación de la escena visual⁽⁸⁰⁾. Una tarea que se trabaja es la lectura de frases presentadas a través de un programa de computador, las palabras de cada frase aparecen separadas y en diferentes puntos van apareciendo en el centro de la pantalla, a la derecha y a la izquierda, sucesivamente, hasta formar una frase completa, tras una pausa y una pantalla negra, el paciente debe de evocar la frase que ha aparecido en el monitor del ordenador, el paciente se pone a una distancia prudente de modo que pueda ver las letras y se facilite el movimiento ocular, esta estrategia consiste en hacer uso de instrucciones, guías o pautas externas, ayudando al paciente a orientarse en todo el campo visual, realizando una exploración adecuada^(87,90).

La segunda fase se ocupa de mejorar las estrategias de rastreo vertical y horizontal, así como la búsqueda visual, la tarea consiste en buscar una tarjeta clave dentro de un conjunto de tarjetas distractoras que están juntas y apiladas. Según las dificultades del paciente, se podrá adaptar con una pauta de rastreo de arriba-abajo y de izquierda-derecha. Además de buscar tarjeta por tarjeta, se tiene que identificar la posible tarjeta clave. En esta práctica, la participación del terapeuta es necesaria, ya que al principio deberá guiar el comportamiento del paciente, a medida que el paciente mejora en la tarea, el terapeuta elimina la ayuda, hasta que el paciente automatiza la búsqueda⁽⁸³⁾. Posteriormente, se exigen tiempos de ejecución menores en la realización de la búsqueda visual, con el objetivo de mejorar la velocidad de procesamiento. Los aspectos que se trabajan directamente son las capacidades de memoria operativa, atención alternante, planificación conductual y control inhibitorio^(86,89).

Las tareas de búsqueda visual se trabajan con una gran variedad de actividades y en diferentes situaciones, debiendo graduarse la amplitud de rastreo espacial, para generalizar lo máximo posible la estrategia trabajada y aprendida. De este modo, se pueden plantear actividades como la búsqueda

de palabras en un texto, laberintos, tareas que exijan una mínima capacidad de estrategia y planificación en la orientación visual, siempre teniendo en cuenta empezar con estímulos simples y aumentando la complejidad⁽⁸⁰⁾. Otra estrategia es lentificar o aumentar el tiempo de exposición de los estímulos según los objetivos que se pretenda conseguir y según la capacidad del paciente, esto se fundamenta con relación a la ejecución de la tarea⁽⁸³⁾. Finalmente, la incorporación de la familia al programa de rehabilitación es fundamental, ya que puede participar en grupos de apoyo. El foco de atención para los profesionales debe ser el acompañamiento a los familiares, resolver dudas, conocer las expectativas frente al proceso, brindar asesorías para el manejo del paciente, además, la familia es una fuente de apoyo para que el paciente implemente en su cotidianidad las estrategias y habilidades que aprendió en consulta, con el fin de realizar un tratamiento efectivo⁽⁸⁷⁾.

CONCLUSIONES

Tanto los tipos de epilepsia focal como los diferentes factores etiológicos de esta enfermedad, se relacionan con alteraciones cognitivas específicas, las cuales se asocian a zonas de déficit funcional específicas acordes a la zona de inicio ictal. La severidad de estas deficiencias en el funcionamiento cognitivo, depende de factores asociados a la enfermedad como edad de inicio de las crisis, frecuencia ictal, politerapia, comorbilidades psiquiátricas, privación académica y cultural, y lateralización de la zona de descargas. La RN es una herramienta clínica útil para intervenir los procesos neuropsicológicos alterados en los casos de epilepsia focal quirúrgica y no quirúrgica, favoreciendo la funcionalidad del paciente en sus actividades cotidianas, tanto básicas como instrumentales

En la literatura se ha encontrado estudios de revisión de tema, ensayos clínicos y estudios observacionales que muestran la eficacia de la RN en pacientes con epilepsia, especialmente en el proceso de memoria, estos estudios han demostrado que hay mejoras en memoria verbal en pacientes con ELT, los cuales fueron intervenidos con RN⁽¹⁵⁾, además, se ha observado que algunos aspectos de

la memoria verbal responden positivamente a técnicas de imágenes visuales empleadas por los pacientes después de la cirugía⁽¹⁸⁾.

Otros estudios demuestran que las técnicas de compensación mejoran el rendimiento en la memoria⁽¹²⁾ y la enseñanza de estrategias cognitivas y ayudas externas evidenciaron un aumento en memoria verbal⁽²¹⁾. Estudios revelaron que los pacientes sometidos a lobectomía temporal izquierda fueron capaces de compensar sus deficiencias de memoria verbal mediante el uso de estrategias semánticas para el aprendizaje verbal. Por último, pacientes con ELT izquierda reportaron una mejora subjetiva de la memoria después de un programa de rehabilitación holística que contenía técnicas cognitivas, ayudas externas y un programa computarizado⁽¹²⁾.

Hasta la fecha, algunos estudios de la eficacia de la RN en epilepsia no han sido concluyentes, debido a algunas limitaciones metodológicas tales como el tamaño de la muestra y población, ya que la mayoría de los estudios son pequeños y en población adulta, además, presentan sesgos importantes como la falta de asignación al azar. Algunos de los estudios que informan una influencia positiva para la RN sólo describen cambios cualitativos, que impiden una evaluación clara de la eficacia del tratamiento⁽¹⁸⁾.

Se evidenció que algunos estudios reportaron mejoras en memoria, sin embargo, hay poca evidencia de los efectos beneficiosos demostrados de la RN en otras funciones cognitivas y la mayoría de los estudios que muestran beneficios de RN involucraron a pacientes con ELT, lo que sugiere realizar más estudios sobre la eficacia y los beneficios de la rehabilitación en ELF, ELP y ELO⁽¹²⁾.

Las recomendaciones para futuros estudios incluyen la evaluación de grandes grupos de pacientes con reclutamiento multicéntrico, el uso de intervenciones estandarizadas de alta calidad, la planificación de estudios controlados aleatorios, y a largo plazo seguimientos. Se necesitan estudios controlados para determinar la eficacia de la rehabilitación en grupos bien definidos de pacientes con epilepsia⁽¹²⁾.

Ensayos controlados aleatorios para evaluar la eficacia de diversas estrategias de intervención cognitiva. Estos estudios necesitan involucrar a un gran número de pacientes, con diversas etiologías de epilepsia, proveniente de diversos grupos de edad y con diferentes presentaciones clínicas⁽¹⁷⁾.

Finalmente, en la práctica clínica, es necesario conocer factores como la lateralización de funciones cognitivas, uso de medicamentos, refractariedad al tratamiento y frecuencia ictal, para determinar el pronóstico de la posible evolución de las alteraciones cognitivas con y sin rehabilitación, para establecer con el paciente y su familia expectativas realistas en la consulta de neuropsicología. La elección de los mecanismos

de intervención más adecuados va a depender de la posibilidad del paciente para ser sometido a una cirugía de epilepsia, su edad y el curso de las alteraciones cognitivas, eligiendo entre estrategias de restauración en caso de que pueda recuperarse la función o pueda mantenerse mediante estimulación; o compensación, en caso de deterioro progresivo, epilepsias farmacorresistentes, baja reserva funcional contralateral, disfunción bilateral, como en el caso de la ELT por esclerosis bihipocampal o epilepsias de evolución de vieja data. Al momento de elegir la frecuencia de las sesiones, deberá realizarse un tratamiento más intensivo cuando la RN inicie durante las primeras semanas del postoperatorio, enfatizando en estrategias de reentrenamiento.

REFERENCIAS

1. Fisher, Robert S., et al. "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy." *Epilepsia* 55.4 (2014): 475-482.
2. Organización Mundial de la Salud. Programme for Neurological Diseases, et al. *Atlas: Epilepsy Care in the World*. World Health Organization, 2005.
3. Jokeit, Hennric, and Martina Schacher. "Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults." *Epilepsy & Behavior* 5 (2004): 14-20.
4. Gavrilovic, Aleksandar, et al. "Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients." *Acta Neurologica Belgica* (2019): 1-8.
5. Patrikelis, Panayiotis, Efthymios Angelakis, and Stylianos Gatzonis. "Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review." *Epilepsy & Behavior* 14.1 (2009): 19-26.
6. Allone, Cettina, et al. "Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature." *Journal of the neurological sciences* 381 (2017): 7-15.
7. Tramoní-Negre, E., Lambert, I., Bartolomei, F., & Felician, O. Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Revue neurologique*, 173(7-8), (2017): 490-497.
8. Geraldi, Camila de Vasconcelos, et al. "Potential role of a cognitive rehabilitation program following left temporal lobe epilepsy surgery." *Arquivos de neuro-psiquiatria* 75.6 (2017): 359-365.
9. Butfield, E., and Oliver Louis Zangwill. "Re-education in aphasia: A review of 70 cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 9.2 (1946): 75.
10. Gupta, Ashum, and Taramani Naorem. "Cognitive retraining in epilepsy." *Brain injury* 17.2 (2003): 161-174.
11. Joplin, S., Stewart, E., Gascoigne, M., & Lah, S. Memory Rehabilitation in Patients with Epilepsy: a Systematic Review. *Neuropsychology review*, (2018): 1-23.
12. Farina, Elisabetta, Alfredo Raglio, and Anna Rita Giovagnoli. "Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review." *Epilepsy research* 109 (2015): 210-218.
13. Del Felice, Alessandra, et al. "Memory rehabilitation strategies in nonsurgical temporal lobe epilepsy: A review." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 96.7 (2017): 506-514.

14. Engelberts, Nadine HJ, et al. "The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: a randomized controlled study." *Epilepsia* 43.6 (2002): 587-595. 595.
15. Joplin, Samantha, et al. "Memory Rehabilitation in Patients with Epilepsy: a Systematic Review." *Neuropsychology review* 28.1 (2018): 88-110.
16. Del Felice, Alessandra, et al. "Memory rehabilitation strategies in nonsurgical temporal lobe epilepsy: A review." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 96.7 (2017): 506-514.
17. Mazur-Mosiewicz A, Carlson HL, Hartwick C, et al: Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: current state of knowledge. *Epilepsia* 2015;56:735-44
18. Barr, William. "Cognitive rehabilitation for epilepsy: what do we really know?." *Epilepsy currents* 16.2 (2016): 87-88.
19. Thompson, P.J., et al. "Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy." *Seizure* 38 (2016): 68-74.
20. Caller, Tracie A., et al. "A cognitive behavioral intervention (HOBSCOTCH) improves quality of life and attention in epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 57 (2016): 111-117.
21. Geraldi, Camila de Vasconcelos, et al. "Potential role of a cognitive rehabilitation program following left temporal lobe epilepsy surgery." *Arquivos de neuro-psiquiatria* 75.6 (2017): 359-365.
22. Caller, Tracie A., et al. "Design and feasibility of a memory intervention with focus on self-management for cognitive impairment in epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 44 (2015): 192-194.
23. Brissart, H., N. Forthoffer, and L. Maillard. "Attention disorders in adults with epilepsy. Determinants and therapeutic strategies." *Revue neurologique* (2019).
24. Cendes, Fernando. "Mesial temporal lobe epile77epsy syndrome: an updated overview." *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 11.3 (2005): 141-144.
25. Téllez-Zenteno, José Francisco, and Lady Diana Ladino. "Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento." *Rev Neurol* 56.4 (2013): 229-242.
26. Öun, Andre, Sulev Haldre, and Matt Mägi. "Prevalence of adult epilepsy in Estonia." *Epilepsy research* 52.3 (2003): 233-242.
27. Feria-Romero, Iris A., et al. "Mecanismos de neurodegeneración en la epilepsia del lóbulo temporal." *Revista chilena de neuro-psiquiatría* 51.2 (2013): 137-148.
28. Téllez-Zenteno, José F., et al. "Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis." *Epilepsy research* 89.2-3 (2010): 310-318.
29. Woermann, Friedrich G., and Christian Vollmar. "Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review." *Epilepsy & Behavior* 15.1 (2009): 40-49.
30. Foldvary-Schaefer, Nancy, and Kanjana Unnwongse. "Localizing and lateralizing features of auras and seizures." *Epilepsy & Behavior* 20.2 (2011): 160-166.
31. Loddenkemper, Tobias, and Prakash Kotagal. "Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 7.1 (2005): 1-17
32. Elwan, Sherif, et al. "Lateralizing and localizing value of seizure semiology: Comparison with scalp EEG, MRI and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery." *Seizure* 61 (2018): 203-208.
33. Kennedy, J.D. & Schuele, S.U. Neocortical temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 29, (2012): 366-70. [25] Dupont, Sophie, et al. "Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy." *Acta Neurologica Scandinavica* 132.6 (2015): 401-409.
34. Wilkinson, Heather, et al. "Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy." *Cortex* 48.3 (2012): 317-332.
35. Shamim, Sadat, et al. "Temporal lobectomy: resection volume, neuropsychological effects, and seizure outcome." *Epilepsy & Behavior* 16.2 (2009): 311-314.
36. BuElTr, Chris, et al. "Epilepsy-related long-term amnesia: anatomical perspectives." *Neuropsychologia* 50.13 (2012): 2973-2980.
37. Barkas, Lisa J., et al. "Selective temporal resections and spatial memory impairment: cue dependent lateralization effects." *Behavioural brain research* 208.2 (2010): 535-544.

38. Najm, Imad M., et al. "Definition of the epileptogenic zone in a patient with non-lesional temporal lobe epilepsy arising from the dominant hemisphere." *Epileptic disorders* 8.2 (2006): 27-35.
39. Tripathi, Manjari, Sucharita Ray, and P. Sarat Chandra. "Presurgical evaluation for drug refractory epilepsy." *International Journal of Surgery* 36 (2016): 405-410.
40. Andelman, Fani, et al. "Hippocampal memory function as reflected by the intracarotid sodium methohexital Wada test." *Epilepsy & Behavior* 9.4 (2006): 579-586.
41. Abou-Khalil, Bassel. "An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives." *Epilepsia* 48.3 (2007): 442-455.
42. Bell, Davies, K., et al. "Intracarotid amobarbital procedure and prediction of postoperative memory in patients with left temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis." *Epilepsia*, 41 (2000): 992-7.
43. Mazur-Mosiewicz, Anya, et al. "Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: current state of knowledge." *Epilepsia* 56.5 (2015): 735-744.
44. Ponds, Rudolf WHM, and Mark Hendriks. "Cognitive rehabilitation of memory problems in patients with epilepsy." *Seizure* 15.4 (2006): 267-273.
45. Lasprilla, Juan Carlos Arango. *Rehabilitación neuropsicológica*. Editorial El Manual Moderno, 2006.
46. Carvajal-Castrillón J and Restrepo Pelaez A. "Fundamentos teóricos y estrategias de intervención en la RN en adultos con daño cerebral adquirido." *CES psicología* 6.2 (2013): 135-148.
47. Cicerone, Keith D., et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86.8 (2005): 1681-1692
48. Rohling, Martin L., et al. "Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews." *Neuropsychology* 23.1 (2009): 20.
49. Wilson B. "Theory, assessment, and treatment in neuropsychological rehabilitation." *Neuropsychology* 5.4 (1991): 281.
50. Forcadas Bardusán, M. Problemas diagnósticos y tratamiento de las epilepsias frontales. *Revista de Neurología*, (Vol. 35 Supl. 1), (2002): 42-46.
51. Beleza, P & Pinho, J. Frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*; (2011): 18:593-600
52. Bonini, Francesca, et al. "Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization." *Epilepsia* 55.2 (2014): 264-277.
53. Scheffer, Ingrid E., et al. "Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distinctive clinical disorder." *Brain* 118.1 (1995): 61-73.[44] Risse, Gail L. "Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy." *Epilepsia* 47 (2006): 87-89.
54. Verche, Emilio, Concepción San Luis, and Sergio Hernández. "Neuropsychology of frontal lobe epilepsy in children and adults: Systematic review and meta-analysis." *Epilepsy & Behavior* 88 (2018): 15-20.
55. Helmstaedter, Gleissner, U., et al. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 36 (1998): 681-689.
56. Helmstaedter, Christoph. "Behavioral aspects of frontal lobe epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 2.5 (2001): 384-395.
57. Motamedi, G., & Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, 4, 25-38.
58. Patrikelis, Panayiotis, Efthymios Angelakis, and Stylianos Gatzonis. "Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review." *Epilepsy & Behavior* 14.1 (2009): 19-26.
59. Giovagnoli, Anna Rita. "Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy." *Neuropsychologia* 39.2 (2001): 140-150.
60. Drane, Daniel L., et al. "Structured cueing on a semantic fluency task differentiates patients with temporal versus frontal lobe seizure onset." *Epilepsy & Behavior* 9.2 (2006): 339-344.
61. Farrant, Annette, et al. "Social cognition in frontal lobe epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 7.3 (2005): 506-516.
62. Exner, Cornelia, et al. "Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy." *Seizure* 11.1 (2002): 20-32.

63. Sohlberg, McKay Moore, and Catherine A. Mateer. "Effectiveness of an attention-training program." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 9.2 (1987): 117-130.
64. Rios-Lago, Marcos, J. M. Muñoz-Céspedes, and N. Paúl-Lapedriza. "Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación." *Rev Neurol* 44.5 (2007): 291-7.
65. Tirapu-Ustárrroz, J., J. M. Muñoz-Céspedes, and C. Pelegrín-Valero. "Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual." *Revista de neurología* 34.7 (2002): 673-685.
66. Levine, B. R. I. A. N., et al. "Rehabilitation of executive functioning: An experimental-clinical validation of Goal Management Training." *Journal of the International Neuropsychological Society* 6.3 (2000): 299-312.
67. Sohlberg, McKay M., Catherine A. Mateer, and Donald T. Stuss. "Contemporary approaches to the management of executive control dysfunction." *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* (1993).
68. Cicerone, Keith D., and Joseph T. Giacino. "Remediation of executive function deficits after traumatic brain injury." *NeuroRehabilitation* 2.3 (1992): 12-22.
69. Yilmaz, Kutluhan, and Elif Yüksel Karatoprak. "Epilepsy classification and additional definitions in occipital lobe epilepsy." *Epileptic Disorders* 17.3 (2015): 299-307.
70. Bilo, L., Santangelo, G., Improta, I., Vitale, C., Meo, R., & Trojano, L. (2013). Neuropsychological profile of adult patients with nonsymptomatic occipital lobe epilepsies. *Journal of neurology*, 260(2), 445-453.
71. Palacios, Eduardo, et al. "Epilepsia occipital." *Repertorio de Medicina y Cirugía* 26.1 (2017): 3-8.
72. Craciun, Laura, et al. "Investigation of paediatric occipital epilepsy using stereo-EEG reveals a better surgical outcome than in adults, especially when the supracalcarine area is affected." *Epileptic Disorders* 20.5 (2018): 346-363.
73. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes." *Epilepsia* 30.4 (1989): 389-399.
74. Gálvez, Marcelo, et al. "Displasias corticales como causa de epilepsia y sus representaciones en las imágenes." *Revista chilena de radiología* 15 (2009): 25-38.
75. Gómez-Porro, Pablo, et al. "Genetic (idiopathic) generalized epilepsy with occipital semiology." *Epileptic Disorders* 20.5 (2018): 434-439.
76. Palé, Leila Alba, et al. "Childhood Visual Hallucinations: A Case Report of Idiopathic Occipital Epilepsy." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 57.6 (2018): 436-438.
77. Appel, S., et al. "A comparison of occipital and temporal lobe epilepsies." *Acta Neurologica Scandinavica* 132.4 (2015): 284-290.
78. KURŞUN, Oğuzhan, et al. "Refractory lesional parietal lobe epilepsy: Clinical, electroencephalographic and neurodiagnostic findings." *Archives of Neuropsychiatry* 53.3 (2016): 213.
79. Palacios, Eduardo, et al. "Epilepsia del lóbulo parietal." *Repertorio de Medicina y Cirugía* 26.2 (2017): 85-89.
80. Palacios, Eduardo, and Carlos Clavijo-Prado. "Semiología de la crisis epiléptica: un reto clínico." *Repertorio de Medicina y Cirugía* 25.4 (2016): 203-209.
81. Salanova, Vicenta, et al. "Parietal lobe epilepsy Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988." *Brain* 118.3 (1995): 607-627.
82. Piazzini, Ada, et al. "Visuoperceptive impairment in adult patients with occipital lobe epilepsies." *Epilepsy & Behavior* 15.2 (2009): 256-259.
83. Lopes, Ricardo, Mário R. Simões, and Alberto JR Leal. "Neuropsychological abnormalities in children with the Panayiotopoulos syndrome point to parietal lobe dysfunction." *Epilepsy & Behavior* 31 (2014): 50-55.
84. Blázquez-Alisente, J. L., N. Paúl-Lapedriza, and J. M. Muñoz-Céspedes. "Atención y funcionamiento ejecutivo en la RN de los procesos visuoespaciales." *Rev Neurol* 38.5 (2004): 487-495.
85. Aguilar Mejía, Óscar Mauricio, Beatriz Ramírez Bermejo, and Luis Manuel Silva Martín. "Integrative agnosia as a consequence of left focal occipital epilepsy: a case study." *Diversitas: Perspectivas en Psicología* 7.2 (2011): 351-360.

86. Mejía, Óscar Mauricio Aguilar, et al. "Agnosia integrativa causada por una epilepsia focal occipital izquierda: estudio de caso." *Diversitas: perspectivas en psicología* 7.2 (2011): 351-360.
87. Marrón, Elena Muñoz, et al. *Estimulación cognitiva y RN*. Editorial uoc, 2011.
88. Salanova, Vicenta. "Parietal lobe epilepsy." *Journal of Clinical Neurophysiology* 29.5 (2012): 392-396.
89. Zihl, J. Disorders in visual space perception. *Neuropsychological rehabilitation: a modular handbook*. East Sussex: Psychology Press. (2000).
90. Mendoza, Martín Pérez, Eduardo Alejandro Escotto Córdova, and Juan Carlos Arango Lasprilla. *RN: estrategias en trastornos de la infancia y del adulto*. Editorial El Manual Moderno, 2014.

EVALUACIÓN DEL RIESGO ELEVADO DE CAÍDAS EN ADULTOS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO

Héctor G. Graviotto¹, Marcos Sorbara¹, Alexander Minond²,
Gabriela Heinemann¹, Patricia Martínez¹,
Celina Gagliardi¹, Andrea Serra¹, Florencia Ces Magliano¹,
María Martha Esnaola y Rojas¹ y Cecilia M. Serrano^{*1,2,3}.

Resumen

Objetivo. Analizar la asociación entre riesgo elevado de caídas, deterioro cognitivo, tipo de afectación neuropsicológica y antecedentes médico-farmacológicos. **Método.** Se analizan de manera retrospectiva 332 pacientes ambulatorios (edad media: 75 años, 66% mujeres) que consultan por olvidos al consultorio externo del Servicio de Neurología de un hospital en Buenos Aires, Argentina. Los pacientes fueron evaluados con una batería neuropsicológica y clasificados en demencia, deterioro cognitivo leve (DCL) y normales. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al patrón de alteración neuropsicológica en un perfil “ejecutivo-atencional” (alteración del Trail Making Test A y Trail Making Test B $> -1,5DS$) y en un perfil “mnésico-visuoconstructivo” (alteración del test del reloj y reconocimiento del Test de Signoret $> -1,5DS$). Se relevan los antecedentes y medicación habitual. El riesgo de caídas fue evaluado mediante el índice de riesgo de caídas de Downton. Se analizó la asociación entre el riesgo de caídas, con grado de deterioro cognitivo (DCL, demencia), el tipo de afectación neuropsicológica (perfil “ejecutivo-atencional” y “mnésico-visuoconstructivo”) y los antecedentes médico-farmacológicos de los pacientes. **Resultados.** El 11% presentó alto riesgo de caída (Downton >2), en cuanto a uso de fármacos, se observó el uso de antidepresivos en un 7,5% (25), hipnóticos en 22% (74), neurolépticos en 6% (19) y de 2 o más de estos fármacos en 6,6% (22). Se encontró asociación con alto riesgo de caídas en pacientes con neurolépticos (OR=3,24 $p=0,04$) y antidepresivos (OR=2,9 $p=0,04$) como medicación habitual, como aquellos con perfil de compromiso neuropsicológico “ejecutivo-atencional” (OR=3,7 $p=0,04$). **Conclusiones.** Los pacientes con compromiso ejecutivo-atencional y uso de neurolépticos o antidepresivos como medicación habitual presentan mayor riesgo de caídas según el índice de Downton.

Palabras clave:

deterioro cognitivo, caídas, adultos mayores, demencia.

Correspondencia:

Cecilia M. Serrano, M.D, Ph.D.
Dirección: Emilio Mitre 688, CABA
CP1424
Teléfono: +541149011894
Correo: ceciliamserrano@yahoo.com.ar

¹Neurología Cognitiva – Unidad Asistencial Dr. Cesar Milstein, Buenos Aires, Argentina.

²Carrera de Especialización en Neuropsicología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

³Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Zubizarreta, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Las caídas constituyen un problema mundial en la salud pública ya que representan la segunda causa de muerte por lesiones no intencionales, tomando mayor relevancia en personas de más de 65 años, correspondiendo la primera causa de mortalidad y discapacidad⁽¹⁻²⁾.

Dentro de los factores que aumentan el riesgo de sufrir caídas en pacientes mayores se ha caracterizado al **deterioro cognitivo** como uno de los principales causantes. Esta asociación tendría que ver con ciertos dominios cognitivos afectados. El estudio de los perfiles de deterioro cognitivo por medio de evaluaciones neuropsicológicas ha identificado una interesante asociación entre mayor riesgo de caídas y disminución de las habilidades ejecutivo-atencionales⁽³⁾. La atención, es una función dinámica impulsada por una percepción sensorial y por la necesidad de seleccionar un estímulo preferido para una acción en particular mientras se ignora lo innecesario y lo irrelevante. Uno de sus componentes, la atención dividida (AD), es decir, la capacidad para llevar a cabo más de una tarea al mismo tiempo o realizar tareas dobles es un elemento muy importante. Si los recursos atencionales tienen una capacidad limitada y si una tarea secundaria exige atención, o se ve reducida por la ingesta de psicofármacos, la realización de al menos una de las tareas puede deteriorarse cuando se realizan simultáneamente. Numerosos estudios han demostrado que los efectos de la AD son mayores entre las personas mayores que fallan y los pacientes con enfermedades neurológicas, tales como accidente cerebrovascular, Enfermedad de Alzheimer o Parkinson, en comparación con adultos mayores sanos.

La función ejecutiva (FE) se refiere a un conjunto de procesos cognitivos de orden superior que controlan, integran, organizan y mantienen otras habilidades cognitivas. Se pueden dividir en varios subdominios: planificación, resolución de problemas, integración sensorial, juicio y razonamiento, así como la capacidad de manipular la atención. La FE puede disminuir con el envejecimiento.

Los adultos mayores relativamente sanos que se cayeron al menos dos veces tuvieron peor rendimiento

que los que no se cayeron en pruebas de FE y atención, con normal rendimiento en pruebas de memoria de largo plazo en ambos grupos. Estos resultados sugieren que la alteración de las FE podría aumentar el riesgo de caídas por la alteración de la planificación motora para las actividades diarias⁽³⁾.

Las personas mayores con reducción de la FE caminan más despacio, se caen más a menudo y tienen un peor rendimiento en tareas de movilidad complejas. Déficits en la FE probablemente disminuyen la capacidad de reclutar mecanismos compensatorios en respuesta a cambios asociados con la marcha y el equilibrio, contribuyen a las interrupciones de la marcha y el equilibrio, y aumentan el riesgo de caídas. Esto puede explicar por qué se piensa que las medidas de FE son buenas predictoras de caídas⁽⁴⁻⁵⁾.

La investigación sobre los psicotrópicos como factores de riesgo para lesiones por caídas comenzó a finales de los años ochenta⁽⁶⁾. Desde entonces, las revisiones han establecido el uso de psicotrópicos como un factor de riesgo para caídas⁽⁷⁻⁸⁾. En un estudio sueco, los antidepresivos fueron los psicotrópicos más relacionados con las lesiones por caídas (OR ajustado: 1.42; 95 IC: 1.38–1.45). También los antipsicóticos, pero menos hipnóticos y sedantes, se asociaron con lesiones por caídas. Además, la cantidad de fármacos psicotrópicos se asoció con un mayor riesgo de lesiones por caídas de una manera dosis dependiente⁽⁹⁾. Aunque esta asociación está descrita en varios estudios, recientemente en una cohorte de pacientes con demencia⁽¹⁰⁾ se han obtenido resultados que sugieren una mayor influencia de los factores sociodemográficos, la salud física y los factores ambientales en el riesgo de caídas en comparación con la gravedad de la demencia o su farmacoterapia (incluyendo los psicotrópicos). Por lo que la asociación entre riesgo de caídas y consumo de drogas psicotrópicas aún genera controversias.

La alta prevalencia de caídas, a pesar de la función motora relativamente intacta, destaca el concepto de que éstas a menudo no son sólo un problema motor⁽⁴⁻⁹⁾. Por otro lado, varios estudios prospectivos han informado que personas con

anormalidades ‘neurológicas’ de la marcha presentaban mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, ya que los problemas de la marcha podrían predecir el desarrollo de demencia 6 a 10 años antes⁽¹²⁾. Estos estudios han avalado la noción de que la marcha y la función cognitiva se encuentran conectadas, tal vez compartan redes neuronales comunes, sugiriendo que los cambios de la marcha podrían actuar como un biomarcador para el futuro desarrollo de demencia⁽¹³⁾.

Los primeros estudios que relacionaron las caídas con la función cognitiva utilizaron el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y la memoria a largo plazo con resultados controvertidos, excepto la atención y las FE⁽⁴⁾.

Dada la falta de estudios en nuestro medio, el objetivo de este trabajo ha sido analizar la asociación entre el riesgo elevado de caídas, el deterioro cognitivo, el tipo de afectación neuropsicológica y los antecedentes médico-farmacológicos de los pacientes.

Métodos

El diseño del estudio es de carácter descriptivo observacional retrospectivo.

Participantes

Se analizaron 332 pacientes ambulatorios evaluados en la sección de neurología cognitiva de un servicio de Neurología por quejas cognitivas. Se excluyeron aquellos pacientes analfabetos (≤ 3 años de educación), con alteraciones sensoriales importantes que afecten a la comunicación y a la toma de los test y, o patologías médicas descompensadas.

Materiales/instrumentos

Los pacientes de esta muestra fueron evaluados con una batería neuropsicológica comprendida por los siguientes tests:

1) Batería de Memoria de Signoret⁽¹⁴⁾

Evalúa distintos tipos de funciones mnésicas: memoria inmediata, memoria a largo plazo (después

de un período de tiempo en el cual se realiza otra prueba cognitiva) y reconocimiento.

La batería de memoria de Signoret consta de dos partes: I) recuerdo inmediato y diferido de una historia: se le lee al sujeto una historia que debe recordar y repetir a) de forma inmediata y b) luego de una interferencia; II) aprendizaje serial: a) Aprendizaje serial de la lista: los sujetos luego de escuchar la lectura de la lista de 12 palabras por parte del examinador deben repetirla de forma inmediata. Este procedimiento se repite 3 veces: aprendizaje serial 1 AS1, AS2 y AS3; b) Recuerdo libre diferido de la lista: luego de un período de 10 minutos, durante el cual se realiza otra prueba cognitiva, se le solicita al sujeto recordar las 12 palabras aprendidas previamente; c) Recuerdo facilitado con clave semántica: para aquellas palabras a las cuales el sujeto no había podido acceder espontáneamente, se le brinda una facilitación semántica; d) Reconocimiento por elección múltiple: para aquellas palabras aún no recuperadas, se le ofrece al sujeto la posibilidad de elegir entre cuatro palabras de la misma categoría.

2) Test de Denominación de Boston versión en español⁽¹⁵⁾

El test de Boston tiene por función examinar los distintos componentes del lenguaje. La denominación, una de las partes de esta batería, evalúa la memoria semántica. Este tipo de memoria no se altera con el envejecimiento y se afecta precozmente en las demencias corticales. Consiste en 60 láminas, las mismas tienen objetos impresos (de mayor a menor frecuencia de uso) que el examinador señala al sujeto y le pide que diga los “nombres” de los mismos.

3) Test de Fluencia Verbal⁽¹⁶⁾

La fluencia verbal se mide por medio de la cantidad de palabras que puede producir un sujeto durante un período de tiempo. Cuando la consigna es generar palabras pertenecientes a una categoría semántica específica, se está evaluando la fluencia semántica, mientras que la fluencia fonológica hace referencia a la producción de palabras que comienzan con una letra determinada.

4) Trail making test (Test del Trazo) ^(17,18)

Dicho test es de fácil administración y tiene por objetivo evaluar la atención y la función ejecutiva. Consta de dos partes (A y B) en las cuales el sujeto debe trazar sobre una hoja de papel con números impresos y rodeados por un círculo (versión A), una línea continua uniendo de forma consecutiva (de menor a mayor) dichos números. La versión B, tiene, además de los números, letras y el sujeto debe trazar la línea de forma alternativa entre estas dos secuencias (las letras también en orden creciente alfabéticamente). La consigna para ambas versiones es conectar los círculos lo más rápidamente posible, sin levantar el lápiz del papel. El puntaje está en relación con la cantidad de tiempo invertido en realizar cada una de las pruebas.

5) Span de dígitos⁽¹⁹⁾

Este es un subtest derivado del test de inteligencia WAIS para adultos. Evalúa la capacidad atencional. Consiste en la repetición inmediata de series crecientes de números, en el mismo orden de presentación. Su realización cobra importancia dada la frecuencia de alteración atencional en cuadros psiquiátricos y confusionales, contrastando con la normalidad de la misma en las demencias.

6) Test del Reloj⁽²⁰⁾

La alteración de la visoconstrucción es uno de los compromisos precoces en la enfermedad de Alzheimer. El test del reloj permite una rápida evaluación de la visoconstrucción, de la planificación, de la función ejecutiva y de la transcodificación semántica. Consiste en pedirle al examinado que dibuje un reloj con todos sus números dentro y que luego marque un horario (p. ej., las 4 menos 20). Este test es muy sensible en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

7) Clasificación Clínica de Demencias⁽²¹⁾

En la evaluación y seguimiento de un paciente con demencia es útil poder establecer el estadio evolutivo de la enfermedad. Para ello, existen diversas escalas que otorgan un valor estandarizado de acuer-

do al grado de afectación funcional. En general, se intenta objetivar la valoración a fin de poder clasificar la demencia según los criterios clínicos clásicos: demencia leve, moderada o severa. La escala CDR establece cinco estadios posibles: 0 = normal; 0,5 = cuestionable; 1 = demencia leve; 2 = demencia moderada; 3 = demencia severa. La estimación se realiza en base al rendimiento del sujeto en seis modalidades de tipo cognitivo y funcional. Estas modalidades son: memoria, orientación, razonamiento, actividades sociolaborales, actividades recreativas (hobbies o pasatiempos) y cuidado personal. Se consideró una funcionalidad preservada en aquellos pacientes con un CDR igual a 0 o 0,5.

El riesgo de caídas se midió mediante la **Escala de Downton**⁽²²⁾ utilizada para valorar riesgo de caídas en adultos mayores. Evalúa las caídas previas, los medicamentos (ninguno, diuréticos, antiparkinsonianos, hipotensores no diuréticos, antidepresivos), los déficits sensitivo-motores (ninguno, alteraciones auditivas, alteraciones visuales, déficits motores en miembros, secuelas motoras), el estado mental (orientado, confuso), la marcha (segura con ayuda, insegura con/sin ayuda, imposible) y la edad (< 65 años o > 65). Asigna un valor de 0 o 1 a cada ítem. Cuando el resultado de la escala es (>2), es decir, de tres o más puntos, se considera que el paciente tiene un alto riesgo de sufrir una caída.

Procedimiento

Se seleccionaron los pacientes que acudieron al consultorio externo del Servicio de Neurología del Hospital Dr. César Milstein en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, entre mayo del 2017 y julio del 2017 inclusive y que consultaban por quejas cognitivas. Estos fueron clasificados en demencia (pacientes con CDR mayor o igual a 1 y deterioro en más de un dominio por debajo de -1,5DS en las pruebas realizadas en la evaluación neuropsicológica), deterioro cognitivo leve (pacientes con CDR de 0,5 y deterioro en al menos un dominio por debajo de -1,5DS en las pruebas realizadas en la evaluación neuropsicológica) y normal (pacientes con CDR de 0 y ningún dominio por debajo de -1,5DS en las pruebas realizadas en la evaluación neuropsicológica).

Se definieron dos tipos de perfiles: un “perfil ejecutivo-atencional” (Trail Making A y Trail Making B > -1,5DS con pruebas de Memoria y Test del reloj con valores normales) y un “perfil mnésico-visuoconstructivo” (test del reloj y reconocimiento del Test de Signoret > -1,5DS con Test del Trazo con valores normales). Se definieron estos dos grupos bajo la hipótesis que las pruebas cronometradas del Test del Trazo implican la preservación de los circuitos fronto-subcorticales y podrían reflejar indirectamente la indemnidad de circuitos de la marcha y motores⁽²³⁻²⁴⁾, siendo esto de un valor crítico para el estudio de riesgo de caídas. La relación entre esta prueba neuropsicológica y dichos circuitos ha sido analizada en distintos estudios donde se halló una correlación entre una disminución del desempeño en el Trail Making Test y un menor volumen de corteza cerebral orbito-frontal y cíngulo anterior. Otro estudio reciente⁽²⁵⁾ señala la relación entre un pobre desempeño en el test del trazo cronometrado y adelgazamiento cortical frontal derecho y lóbulo temporal lateral. Se comparó este perfil con otro denominado “mnésico-visoconstructivo” con afectación predominantemente neocortical post-rolándica⁽²⁶⁾ (temporo-parieto-occipital) que refleja la distribución anatómo-patológica característica de los pacientes con Demencia Tipo Alzheimer o en riesgo de conversión.

Se relevaron los antecedentes médicos y la medicación habitual. El riesgo de caídas fue evaluado mediante el índice de riesgo de caídas de Downton⁽²²⁾.

Por tratarse de un estudio retrospectivo, la toma del consentimiento informado a los sujetos no pudo realizarse, sin embargo, los autores del presente trabajo han salvaguardado los datos personales anonimizando los mismos. El trabajo clínico está sujeto a las Reglas de Buenas Prácticas Clínicas del ICH, la última revisión de las declaraciones de Helsinki⁽²⁷⁾ (Asociación Declaración de Helsinki, 2013 y los principios de Ley 3301 de CABA sobre la Protección de Derechos de sujetos en Investigaciones en Salud, 2009⁽²⁸⁾).

Análisis estadístico

Los datos demográficos y antecedentes se presentan como medias, desviación estándar y frecuen-

cias. Para determinar la relación entre las variables cualitativas se utilizó el estadístico chi cuadrado y para variables cuantitativas la t de Student.

Para el análisis de la asociación entre el alto riesgo de caídas y los factores de riesgo, se utilizó un modelo de regresión logística binaria bivariada inicialmente y posteriormente multivariante de la variable dependiente (Alto riesgo de caídas dado por una puntuación mayor a 2 puntos en la escala de Downton) y las variables independientes (uso de fármacos y perfiles neuropsicológicos) con un método de introducción en bloque. Para el análisis comparativo del puntaje en el instrumento de Downton entre los distintos subgrupos (demencia, deterioro cognitivo leve y normales) se empleó un test de Kruskal-Wallis. Se utilizó un nivel de significancia de 5% para rechazar la hipótesis nula y los datos fueron analizados con el software Epi Info versión 7.

Resultados

Un 66% de la muestra fueron mujeres, la edad media fue de 75 años (DS 6,7) y la media de escolaridad fue de 8.07 años (DS 3,8). Se categorizaron los pacientes que consultaron por olvidos en demencia=9,7% (32), deterioro cognitivo leve= 87% (289) y normales=0,2% (2).

La prevalencia de antecedentes neurológicos y factores de riesgo vasculares en esta muestra fueron: Accidentes cerebro vasculares =7% (23), Parkinson=2% (7), Epilepsia= 1,5% (5), Hipertensión Arterial=58% (193), Diabetes=22% (73), Dislipemia=29% (98).

Se encontró la presencia de antidepresivos en 7,5% (25), hipnóticos en 22% (74), neurolépticos en 6% (19), y presencia de 2 de estos fármacos en 6,6% (22).

36 pacientes (11%) presentaron un alto riesgo de caídas según el índice de riesgo de caídas de Downton⁽²²⁾.

En cuanto a los perfiles, 27 (8,7%) presentaron un perfil mnésico-visoconstructivo y 34 (10,2%) un perfil ejecutivo-atencional. Ver **tabla 3-1**.

Tabla 3-1. Características clínicas y demográficas

| | | N= 332 |
|--|----------------------------|-----------|
| Edad media (DS) - años | | 75 (6.7) |
| Edad estratificada s/Downton (DS) - años | Downton ≤2: | 74 (6.5) |
| | Downton >2 | 78 (6.9) |
| Sexo femenino - n (%) | | 218 (66) |
| Factores de riesgo cardiovascular - n (%) | Hipertensión Arterial | 193 (58) |
| | Diabetes | 73 (23) |
| | Dislipemia | 98 (29) |
| | Enfermedad cerebrovascular | 23 (7) |
| | Parkinson | 7 (2) |
| | Epilepsia | 5 (1.5) |
| Uso de fármacos - n (%) | Antidepresivos | 25 (7.5) |
| | Hipnóticos | 74 (22) |
| | Neurolépticos | 19 (6) |
| Perfiles -n (%) | Ejecutivo-Atencional | 34 (10.2) |
| | Mnésico-Visoconstructivo | 27 (8.7) |

Comparando la puntuación de la escala de Downton mediante un análisis entre subgrupos (Normal, DCL y demencia) utilizando un test de Kruskal-Wallis, la distribución resultó la misma entre los distintos subgrupos (no hubo asociación entre un subgrupo y un valor mayor en la escala de Downton). Se analizó la asociación entre el aumento de riesgo de caídas y los perfiles cognitivos, encontrándose relación estadísticamente significativa con aquellos que presentan un perfil ejecutivo-atencional (OR= 3,7, p= 0.04). Adicionalmente, también se encontró una asociación entre el aumento de riesgo de caídas y el uso de neurolépticos (OR=3,24, p=0,04) o antidepresivos (OR=2,9 p=0,04).

Se analizó la correlación entre la edad y el puntaje en la escala de Downton mediante un coeficiente de correlación de Spearman que resultó rho= 0.166 (p= 0.001), lo cual se interpreta como

una correlación positiva muy baja entre la edad y el puntaje en el instrumento.

No se determinó asociación estadísticamente significativa entre alto riesgo de caídas con antecedentes neurológicos y factores de riesgo vasculares (ACV, Parkinson, Epilepsia, HTA, Diabetes, Dislipemia), o drogas hipnóticas en esta población. Ver **figura 3-1**.

Discusión

En el presente estudio se analizan tres modelos (normales, DCL, DL) con caracterización de perfiles neuropsicológicos (perfil ejecutivo-atencional, perfil mnésico-visoconstructivo) dentro del universo de consultas ambulatorias por olvidos realizadas en un Servicio de Neurología Cognitiva. Creemos que la dicotomización observada comúnmente en otros estudios, que se centran en la comparación

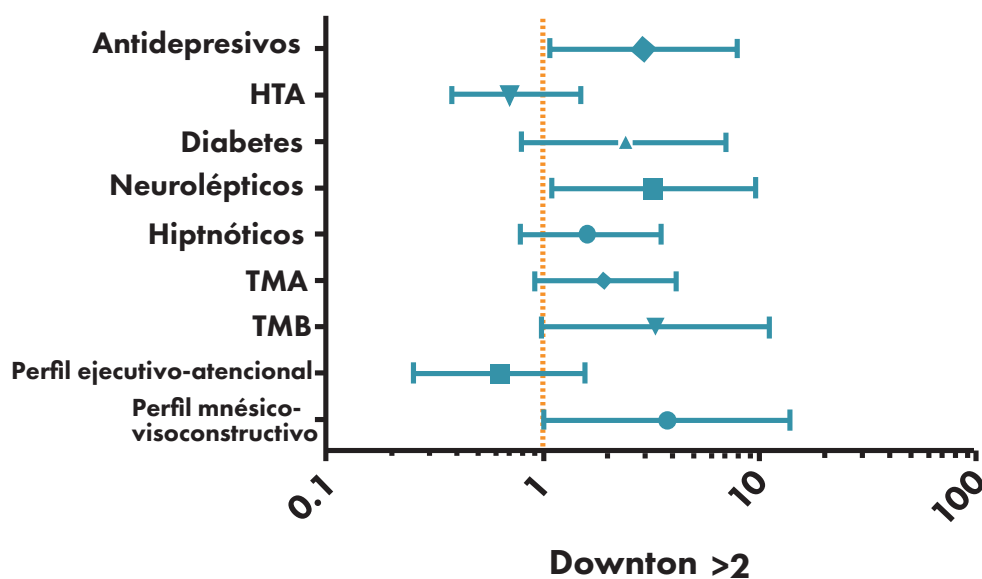


Figura 3-1. Análisis de riesgo elevado de caídas.

de sólo dos modelos (presencia / ausencia de deterioro cognitivo), puede conducir a una notable pérdida de la eficiencia o incluso reducir el poder para encontrar las variables que se asocian con un riesgo elevado de caídas, especialmente cuando el deterioro cognitivo es el foco principal⁽²⁹⁾. Por lo tanto, este enfoque puede ayudar a mejorar la estimación del riesgo en los distintos escenarios que se establecen en la consulta médica por queja cognitiva y permitir la identificación más precisa de los individuos con riesgo elevado de caídas y, por lo tanto, desarrollar estrategias de prevención.

En nuestra muestra encontramos que tanto la presencia de compromiso ejecutivo-atencional, como el uso de neurolépticos o antidepresivos son las variables que presentan riesgo elevado de caídas según el índice de Downton.

Con respecto a los hallazgos relacionados al tipo de perfil neuropsicológico afectado y el nivel de compromiso cognitivo, nos parece interesante comentar los siguientes puntos que a continuación desarrollaremos.

La relación entre la afectación de la memoria y el riesgo de caídas es un punto controvertido.

Algunos autores sostienen que el déficit en la memoria inmediata puede ser el factor de riesgo más importante de caídas recurrentes⁽³⁰⁾, tal vez por la incapacidad de elaborar estrategias de seguridad al no recordar lo previamente aprendido⁽³¹⁾. Sin embargo, en otros estudios en personas de edad avanzada, la memoria tiende a no ser un factor asociado con el riesgo de caídas⁽³²⁾, lo que está en consonancia con los resultados de este estudio, donde la presencia de un perfil mnésico-visoconstructivo no se asoció a un índice de Downton mayor a 2.

En cambio, el perfil ejecutivo-atencional que en nuestro trabajo se asocia con el riesgo elevado de caídas también ha sido reportado en otros estudios^(3-5, 33), por lo que la evidencia es cada vez más fuerte de que estas pruebas cronometradas son buenos marcadores indirectos de la indemnidad o no de los circuitos fronto-estriatales de la marcha⁽²³⁻²⁴⁾.

En lo que refiere al alto riesgo de caídas en los distintos grados de deterioro cognitivo (DCL, demencia), no se encontró asociación estadísticamente significativa. Esto difiere de algunos trabajos que relacionan los puntajes más bajos en el MMSE con mayor riesgo⁽³⁴⁻³⁵⁾. No obstante, varios autores

encuentran una relación no lineal entre el grado de deterioro cognitivo y el riesgo elevado de caídas⁽³⁶⁻³⁸⁾. Esto probablemente se deba a que el deterioro cognitivo afecta a los dominios de manera no uniforme⁽³⁹⁾. Es por esto que pensamos que lo que impacta en el *outcome* estudiado es más bien el tipo de redes neuronales afectadas, siendo los circuitos ejecutivo-atencionales mejores marcadores predictores.

Con respecto al análisis de los antipsicóticos y antidepresivos, estos aumentan, al igual que en otros estudios^(7, 8, 9), el riesgo de caídas. Sin embargo, llama la atención que en esta muestra no se haya encontrado asociación con el uso de drogas hipnóticas. Una posible explicación podría ser que los hipnóticos y los sedantes se toman antes de acostarse y, por lo tanto, pueden ejercer su mayor influencia durante el sueño, mientras que las otras drogas psicotrópicas analizadas en este estudio se usan durante distintos momentos del día y, por lo tanto, pueden estar más relacionados con resultados adversos, como sedación excesiva y el consiguiente elevado riesgo de caídas⁽⁹⁾.

Dado que los psicotrópicos se usan ampliamente entre las personas mayores y el riesgo de que estos medicamentos se usen a largo plazo y, o con prescripción fuera de etiqueta⁽⁹⁾, es relevante revisar de manera dinámica la necesidad de continuidad de dichos tratamientos contemplando la relación riesgo-beneficio.

En relación a los antecedentes como la enfermedad cerebrovascular, la epilepsia o la Enfermedad de Parkinson, no podemos establecer asociaciones estadísticamente significativas, quizá ésta muestra presenta una *n* pequeña para poder sacar conclusiones válidas. Ahora bien, en el caso de los hipertensos, diabéticos

y los dislipémicos, que son más prevalentes, tampoco se obtuvo asociación con el riesgo elevado de caídas y, aunque no podemos recabar el grado de control de dichos factores en cada individuo, podría ser razonable pensar que los avances en el tratamiento médico y la concientización en la población hayan tenido un efecto positivo en este sentido.

Consideramos que el presente estudio tiene algunas limitaciones propias al diseño retrospectivo que imposibilitaron la recolección de ciertos datos como, por ejemplo, el tiempo de evolución del deterioro cognitivo. Sin embargo, si pensamos en el mismo como un continuo, hemos analizado posibles asociaciones entre el DCL/demencia y Downton, como mencionamos previamente. Se observa la necesidad de futuros estudios prospectivos con registro de caídas que correlacionen los hallazgos con neuroimágenes funcionales.

En síntesis, la evaluación del adulto mayor debiera incluir una valoración del estado cognitivo, del riesgo de caídas y de la medicación concomitante entre otros.

Poder determinar problemas atencionales y ejecutivos en esta población podría permitir optimizar las intervenciones no farmacológicas para prevenir las caídas en los adultos mayores²⁹. También consideramos relevante la implementación de instrumentos como el Downton en este tipo de población, ya que nos facilita la identificación de sujetos en riesgo particularmente alto de caídas, permitiéndonos enfocar el esfuerzo en corregir factores de riesgo potencialmente modificables como, por ejemplo, un uso cauteloso de fármacos neurolépticos o antidepresivos.

Declaración de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Financiamiento

Proyecto sin financiamiento.

Agradecimientos

Los autores del trabajo agradecen a las neuropsicólogas del área Neurología cognitiva por los aportes para la presente investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006; 35 (supply 2): ii37 – ii41.
2. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*. 2005; 366: 1885 – 1893
3. Liu-Ambrose T, Ahamed Y, Graf P, Feldman F, Robinovitch SN. Older fallers with poor working memory overestimate their postural limits. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89:1335–1340.
4. Orit Segev-Jacobovski, Talia Herman, Galit Yogev-Seligmann, Anat Mirelman, Nir Giladi, and Jeffrey M Hausdorff. The interplay between gait, falls and cognition: can cognitive therapy reduce fall risk? *Expert Rev Neurother*. 2011 July; 11 (7): 1057–1075.
5. Herman T, Mirelman A, Giladi N, Schweiger A, Hausdorff JM. Executive Control Deficits as a Prodromal to fall in Healthy Older Adults: A Prospective Study Linking Thinking, Walking, and Falling. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010; 65A (10):1086-1092.
6. Campbell AJ. 1991. Drug treatment as a cause of falls in old age. a review of the offending agents. *Drugs Aging* 1: 289–302
7. Bloch F, Thibaud M, Dugue B, et al. 2011. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *J Aging Health* 23: 329–346.
8. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. 2009. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 169: 1952–1960.
9. Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, Danielsson B, Borg N, Salmi P. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Apr; 32(4):414-420. Epub 2016 Apr 25.
10. Van Der Wardt, V., Logan, P., Hood, V., Booth, V., Masud, T., & Harwood, R. (2015). The association of specific executive functions and falls risk in people with mild cognitive impairment and early-stage dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40(3–4), 178–185.
11. Van Iersel MB, Verbeek AL, Bloem BR, Munneke M, Esselink RA, Rikkert MG. Frail elderly patients with dementia go too fast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:874–876.
12. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med*. 2002; 347:1761–1768.
13. Alexander NB, Hausdorff JM. Linking thinking, walking, and falling. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63:1325–1328
14. Signoret JL, Whiteley A. Memory battery scale. *Intern. Neuropsych.Soc.Bull* 1979; 2-26.
15. Allegri RF, Mangone CA, Rymberg S, Fernandez A, Taragano FE. Spanish version of the Boston naming Test in Buenos Aires. *The Clinical Neuropsychologist (USA)* 1997; 11, 4, 416-420.
16. Benton AL, Hannay HJ, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1983.
17. Reitan RM. Manual for administration of Neuropsychological Test Batteries for Adults and Children. Indianapolis University Medical Center. 1969
18. Lezak MD (1995) Neuropsychological assessment, 3rd edn. New York: Oxford University Press.
19. Wechsler D. Test de inteligencia para adultos (WAIS) Paidos, Buenos Aires, 1988.
20. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KL, Dellis D. Clock Drawing: A Neuropsychological Análisis. New York, NY Oxford University Press Inc, 1994.
21. Hughes CD, Berg L, Danziger L, Coben LA, Martin RL. A new rating scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.
22. Downton JH. Falls in the Elderly. London: Edward Arnold, 1993.
23. Hobert, M. A., Niebler, R., Meyer, S. I., Brockmann, K., Becker, C., Huber, H., ... Maetzler, W. (2011). Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the

- elderly - baseline results from the trend study. *PLoS ONE*, 6(11).
24. Hobert, M. A., Meyer, S. I., Hasmann, S. E., Metzger, F. G., Suenkel, U., Eschweiler, G. W., ... Maetzler, W. (2017). Gait is associated with cognitive flexibility: A dual-tasking study in healthy older people. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAY), 1–9.
 25. MacPherson, S. E., Cox, S. R., Dickie, D. A., Karama, S., Starr, J. M., Evans, A. C., ... Deary, I. J. (2017). Processing speed and the relationship between Trail Making Test-B performance, cortical thinning and white matter microstructure in older adults. *Cortex*, 95, 92–103.
 26. Matsuoka, T., Narumoto, J., Okamura, A., Taniguchi, S., Kato, Y., Shibata, K., ... Fukui, K. (2013). Neural correlates of the components of the clock drawing test. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1317–1323.
 27. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013
 28. Ley 3301: sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud, 2009.
 29. Muir, S. W., Gopaul, K. and Odasso, M. M. (2012). The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 41, 299–308.
 30. Van Schoor, N. M., Smit, J. H., Pluijm, S. M., Jonker, C. and Lips, P. (2002). Different cognitive functions in relation to falls among older persons: immediate memory as an independent risk factor for falls. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, 855–862.
 31. Whitney, J., Close, J. C., Jackson, S. H. and Lord, S. R. (2012). Understanding risk of falls in people with cognitive impairment living in residential care. *Journal of the American Medical Directors' Association*, 13, 535–540.
 32. Mirelman, A. et al. (2012). Executive function and falls in older adults: new findings from a five-year prospective study link fall risk to cognition. *PLoSOne*. 7, e40297.
 33. Chen, T. Y., Peronto, C. L. and Edwards, J. D. (2012). Cognitive function as a prospective predictor of falls. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 67, 720–728.
 34. Ramirez, D., Wood, R. C., Becho, J., Owings, K., Markides, K. and Espino, D. V. (2010). Mini-mental state exam domains predict falls in an elderly population: follow-up from the hispanic established populations for epidemiologic studies of the elderly (H-EPESE) study. *Ethnicity & Disease*, 20, 48–52.
 35. Gleason, C. E., Gangnon, R. E., Fischer, B. L. and Mahoney, J. E. (2009). Increased risk for falling associated with subtle cognitive impairment: secondary analysis of a randomized clinical trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 557–563.
 36. Nazir, A., Mueller, C., Perkins, A. and Arling, G. (2012). Falls and nursing home residents with cognitive impairment: new insights into quality measures and interventions. *Journal of the American Medical Directors' Association*, 13, 819.e1–6.
 37. Amar, K., Stack, E., Fitton, C., Ashburn, A. and Roberts, H. C. (2015). Fall frequency, predicting falls and participating in falls research: similarities among people with Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21, 55–60.
 38. Seijo-Martinez, M., Cancela, J. M., Ayán, C., Varela, S., & Vila, H. (2016). Influence of cognitive impairment on fall risk among elderly nursing home residents. *International Psychogeriatrics*, 28(12), 1975–1987.
 39. Martin, K. L. et al. (2013). Cognitive function modifies the effect of physiological function on the risk of multiple falls—a population-based study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 68, 1091–1097.

RECOVERY OF COGNITIVE, ACADEMIC AND ADAPTIVE FUNCTIONING IN PEDIATRIC ANTI-NMDAR: SERIAL NEUROPSYCHOLOGICAL DATA FOR A 16-YEAR-OLD BILINGUAL FEMALE

Mairim Vega, Psy.D.¹; Eyal Muscal M.D.²
and Karen Evankovich Ph.D.²

Abstract

Objective. *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDAR), the second-most frequent cause of autoimmune encephalitis in children, has been associated with severe cognitive deficits disproportionate to the severity of the clinical presentation. Studies have suggested the presence of long-term persistent deficits in cognitive functioning. In this case study we present the clinical course description and cognitive recovery of a previously high functioning 16-year-old, bilingual, Hispanic female.*

Method. *We present serial neuropsychological data of a previously high-functioning 16-year-old female.*

Results. *Neuropsychological evaluations conducted at 5 and 9 months post symptom onset revealed persistent global deficits in cognitive, academic, and adaptive functioning necessitating repeat rituximab dosing and ongoing treatment with mycophenolate. Most areas of functioning improved to the average range by the 22-month follow-up although serum antibodies remained elevated.*

Conclusion. *Neuropsychological data proved to be a better indicator of the patient's recovery of "real-world" functioning than clinical observations or serum antibody titers, underscoring the importance of neuropsychological evaluations for these patients.*

Correspondence information:

2431 Blvd Luis A Ferre
EDIFICIO A. PORRATA PILA
SUITE 205
Ponce, PR 00717-2113
mairimvegapsyd@gmail.com

¹ Carlos Albizu University, Mayagüez Campus

² Texas Children's Hospital/Baylor College of Medicine

INTRODUCTION

Anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDAR) is an autoimmune, inflammatory syndrome associated with a multi-stage and multi-domain neurologic illness that may initially present with neuropsychiatric symptoms but often progresses to a severe syndrome characterized by encephalopathy, seizures and abnormal movements. It has been identified as the second-most frequent cause of autoimmune encephalitis in children after acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), with a much higher incidence in females^(1,2,3). NMDAR may be more prevalent in children and young adults than many forms of viral encephalitis⁽⁴⁾. It may be associated with ovarian teratomas in children over 12, but occurs more commonly without tumors (non-paraneoplastic) in pediatric populations, unlike in adults^(1,5). Initial presentation varies with age of onset, with adults and adolescents typically presenting with neuropsychiatric symptoms (e.g. anxiety, paranoia, delusions, cognitive changes)^(2,5) and children younger than 12 years and toddlers/infants more commonly presenting with neurologic symptoms such as abnormal movements^(2,4,21) or behavioral changes such as irritability and language dysfunction^(3,6).

Disease course usually progresses to include memory disturbance, dyskinesias, altered consciousness and autonomic nervous system dysfunction (in approximately 40% of preadolescents and 50% of adolescents). Speech and language dysfunction is common in children, with more than 80% presenting symptoms such as mutism and echolalia⁽⁶⁾. Treatment may include surgical removal of the teratoma in paraneoplastic cases, first-line immunosuppression with high dose steroids, intravenous immunoglobulins (IVIG), and/or plasma exchange, and second-line immunosuppression with rituximab and/or cyclophosphamide if symptoms are not improving^(7,8,9). With immunotherapy and tumor removal, about 75-85% of patients show substantial improvement in their clinical presentation. Recovery time can be highly variable, with a minority of individuals recovering within several months and others recovering over years, with continued improvements documented up to 18-24 months following

the onset of symptoms^(7,10,11). Full recovery is less likely when there is no identified tumor, but in such cases, second line immunotherapy can often be effective. Patients receiving early treatment (within 4 weeks of symptom presentation) show significantly better outcomes than those treated later during the disease course^(2,7), and longer hospitalization times being linked to residual cognitive deficits at follow-up on for some cohorts⁽²⁰⁾. Outcome data in the few existing observational cohort studies have relied on crude assessments of function (such as modified ranking scores)^(1,7,21).

Although the clinical features of childhood onset anti-NMDAR have been better characterized in the last 5 years, there is still a paucity of information on long-term cognitive outcome. For adults, severe cognitive deficits disproportionate to the severity of the clinical presentation have been documented early in the disease process⁽¹²⁾, and persistent deficits in attention, executive functions, and memory have been documented months to years following apparent clinical recovery^(10,13,14). Similarly, some pediatric studies have suggested persistent deficits in executive functions, attention, memory, language, processing speed, self-care and adaptive functioning in general, although available neuropsychological data is sparse^(2,15,16,17,22,23). To our knowledge, data documenting academic functioning in pediatric anti-NMDA receptor encephalitis has yet to be described.

METHODOLOGY

A description of a bilingual adolescent with CSF, serum antibody proven anti-NMDAR treated with standard of care interventions, who was followed closely with serial neuropsychological evaluations, will be provided. Her initial inpatient course and subsequent follow up transpired at the same medical center which allowed for documentation of her full recovery. IRB approval was obtained to abstract data on her clinical course, serologic studies and neuropsychological evaluations. Signed, written consent was obtained from the patient and family.

Serial neuropsychological testing was carried out using the following instruments, administered

in English and using the normative data for U.S. based populations provided for each test by the respective test authors: Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition; Expressive Vocabulary Test, second edition; Grooved Pegboard, The Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, sixth edition; Wide Range Assessment of Memory and Language, second edition (select subtests); Kaufman Test of Educational Achievement, second edition. The Test de Vocabulario en Imágenes Peabody, was also administered in Spanish, and scored using the Mexican normative sample. Finally, the patient's adaptive functioning was assessed by administering the Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition, Spanish Survey Interview to her mother and using the U.S. based normative data to score the instrument. Her premorbid cognitive functioning was estimated using school documentation of her academic performance and test results were compared across all three serial neuropsychological evaluations in order to determine cognitive deficits and recovery.

CASE PRESENTATION

The patient was a previously healthy, 16-year-old, bilingual (Spanish-English speaking) Hispanic female living in the United States (U.S.), with no prior concerns regarding her functioning. The primary language spoken at home was Spanish, although the patient had been exposed to English since preschool, and participated in English only classes in school since the second grade. She was enrolled in an advanced 10th grade curriculum in a public high school in the U.S. at the time of symptom onset and was considered an excellent student, with good social functioning and involvement in several honor societies and volunteer groups. Eleven days prior to hospital admission she requested assistance to change her clothes because she was unable to use her right hand. She was promptly evaluated by her primary care physician who attributed this symptom to stress. Three days later she was referred to a psychologist by school personnel, to whom she reported auditory hallucinations (hearing voices), insomnia, and extreme forgetfulness. She was observed to have paucity of speech, saying only “yes”, “no”, and

“I don't know” during the session. She was then sent to an emergency room, where MRI and blood tests were normal except for elevated thyroid stimulating hormone (TSH) and a urinary tract infection. Psychiatric admission was recommended, but no beds were available. The patient returned to her primary care physician who reportedly prescribed an unspecified “relaxant.” Ten days after symptom onset she presented with severe disorientation in school. She was confused and unable to locate her classes even when a printed schedule was provided. The school nurse contacted the patients' primary care physician, who referred her to a tertiary pediatric hospital for a full evaluation due to severe cognitive impairment and concern for encephalopathy.

The patient was admitted to the hospital eleven days after symptom onset, where an extensive medical work-up revealed high titer NMDAR antibodies in both serum and CSF. MRI findings revealed no atrophy or lesions, and electroencephalogram (EEG) studies found continuous generalized slowing, more prominent in left frontal, left temporal and left temporo-central regions initially. In addition to psychiatric symptoms (auditory and visual hallucinations,), the patient demonstrated the following symptoms: right hemiparesis, waxing and waning mental status consisting of confusion and disorientation, sleep disturbance, memory problems, and aphasia characterized by reduced verbal expression and perseverative language. Symptoms later progressed to autonomic instability, dysphagia requiring nasogastric tube placement, choreiform movements, and amenorrhea.

Starting 13 days after symptom onset the patient was treated with first line-immunosuppression per institutional best care practices. This included high dose pulse methylprednisolone (8 doses total of 1 gram each during the first 3 weeks), IVIG (2 g/kg split over a five-day course), as well as six cycles of plasma exchange due to limited response to initial medical management. Second line therapy of rituximab (500 mg/2 at 1 gram for 2 doses) was initiated to deplete auto-antibody producing lymphocytes (B cells) due to lack of initial response and worsening encephalopathy. Clinical focal seizures consisting of twitching

of the right hand and face, aphasia, and confusion, were associated with activity arising from left temporo-central region. These were initially treated with lorazepam and levetiracetam, and later with oxcarbazepine. Her psychiatric symptoms were treated with an atypical antipsychotic (quetiapine). She initially required propranolol for blood pressure control and management of dysautonomia but was later titrated off this medication without complication. She spent 6 weeks on the general neurology floor, requiring transfer to the PICU for management of worsening symptoms for 2 days out of her total length of stay. She was then transferred to the hospital's inpatient rehabilitation unit (IRU), where she received physical, occupational and speech/language therapy for four weeks. In the IRU, her neurobehavioral status was monitored by neuropsychology, but significant, persistent altered mental status rendered her untestable. She demonstrated improvements in alertness, orientation, ability to follow commands, mobility and activities of daily living. She was discharged home 11 weeks after symptom onset under continued treatment with monthly IVIG, quetiapine and methylphenidate. [See Figure 1 for clinical course and treatment.]

Initial Neuropsychological Evaluation

Approximately 5 months after initial symptoms the patient was receiving homebound school instruction but expressed a desire to return to school.

Her clinical presentation during a follow-up with pediatric neurology suggested that she might be able to return to school, so she was referred for a comprehensive outpatient neuropsychological evaluation to identify accommodations that would facilitate her return to school. She took her prescribed quetiapine for the first testing session, and both methylphenidate and quetiapine for her second session. She demonstrated some awareness of her persistent cognitive and psychiatric symptoms and appeared social. Her presentation was remarkable for blunted affect, slow processing speed and significant word finding problems. She was unable to simultaneously eat a snack and participate in a conversation. The content of her spontaneous language was limited, vague, and perseverative, particularly on the subject of returning to school. She was noted to have more difficulties expressing facts in Spanish than in English, and could not correctly identify her year of birth in Spanish, although she did identify it correctly in English. The neuropsychological evaluation was carried out by a bilingual clinician and included both English and Spanish measures. The majority of the measures were administered in English given her apparent difficulties communicating facts in Spanish. However, Spanish instruments were administered in Spanish using standardized Spanish procedures. Her premorbid level of intellectual functioning was estimated to be at least average, based on her excellent performance within an advanced academic curriculum, as evidenced in school documents provided by her

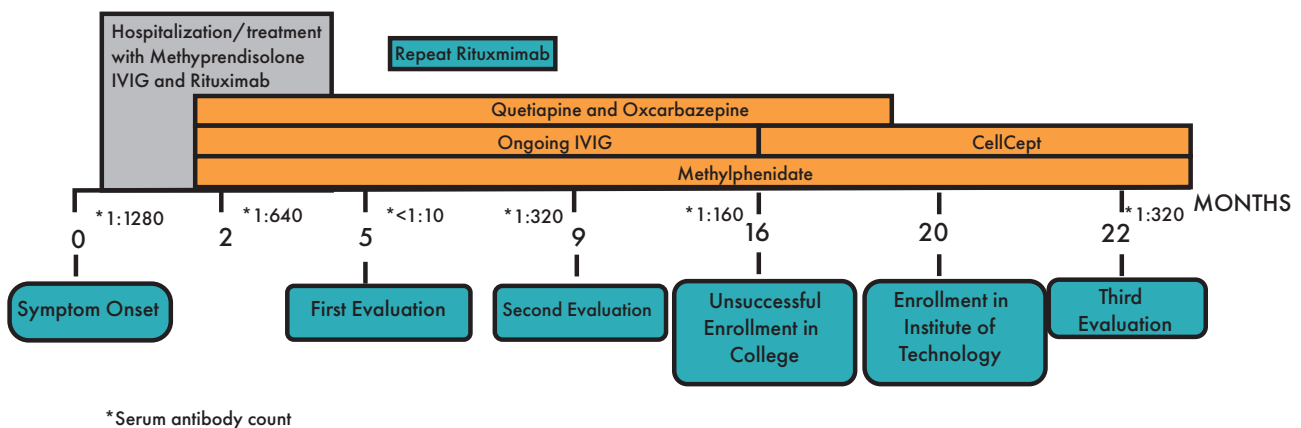


Figure 1. Clinical Course and recovery of Function

parents. The neuropsychological evaluation, however, revealed profound global impairments, most notably in processing speed, memory, expressive

language, and fine-motor coordination with right hand more impaired than left hand. [See Figures 2-5 and Table 1 for test results]

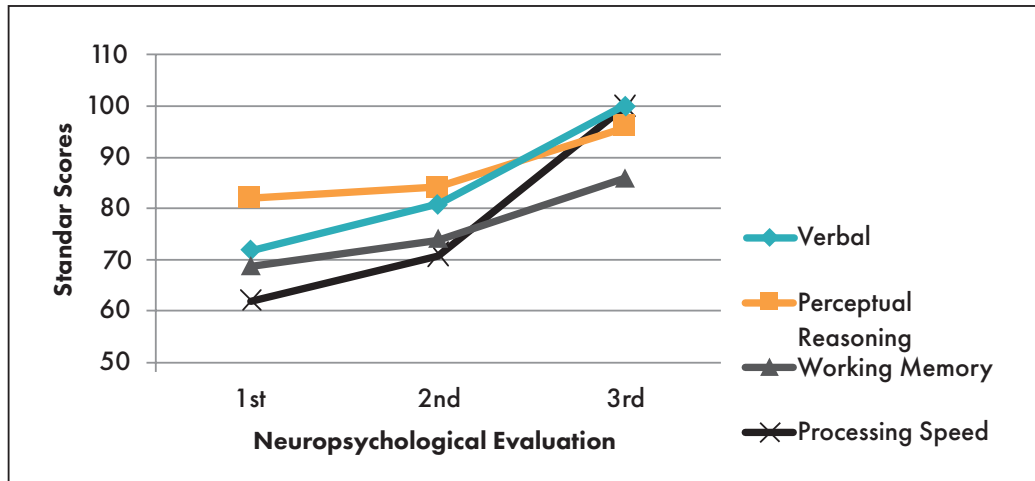


Figure 2. WAIS-IV Indexes

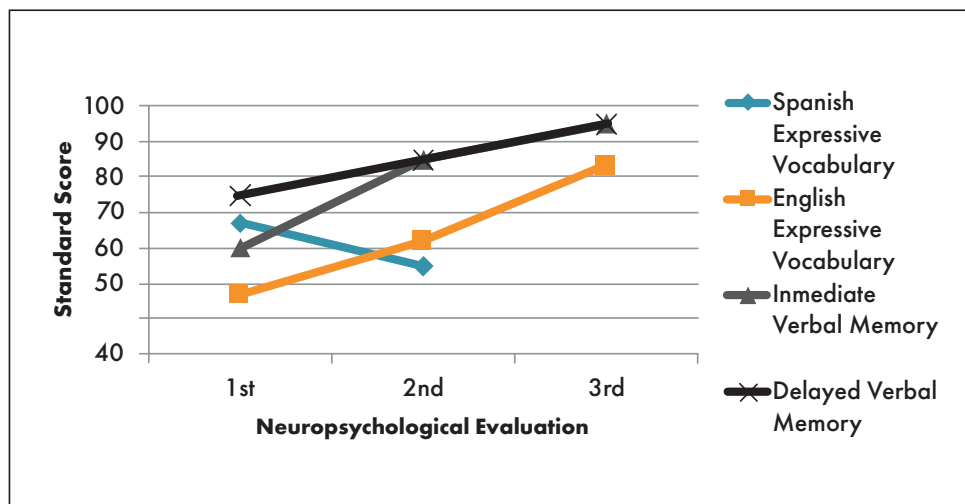


Figure 3. Language and Verbal Memory

Neurocognitive findings, coupled with the return of intermittent visual hallucinations and paranoid ideation, prompted the following adjustments in her treatment: increased IVIG schedule (from monthly to every three weeks), repeat rituximab (2 additional doses once it was apparent

that B cells were depleted), added methylprednisolone pulse dosing (2x), and increased quetiapine dosage. The family reported a decrease in psychotic symptoms and an increase in social and academic functioning following these adjustments. Given the severity of her cognitive and academic

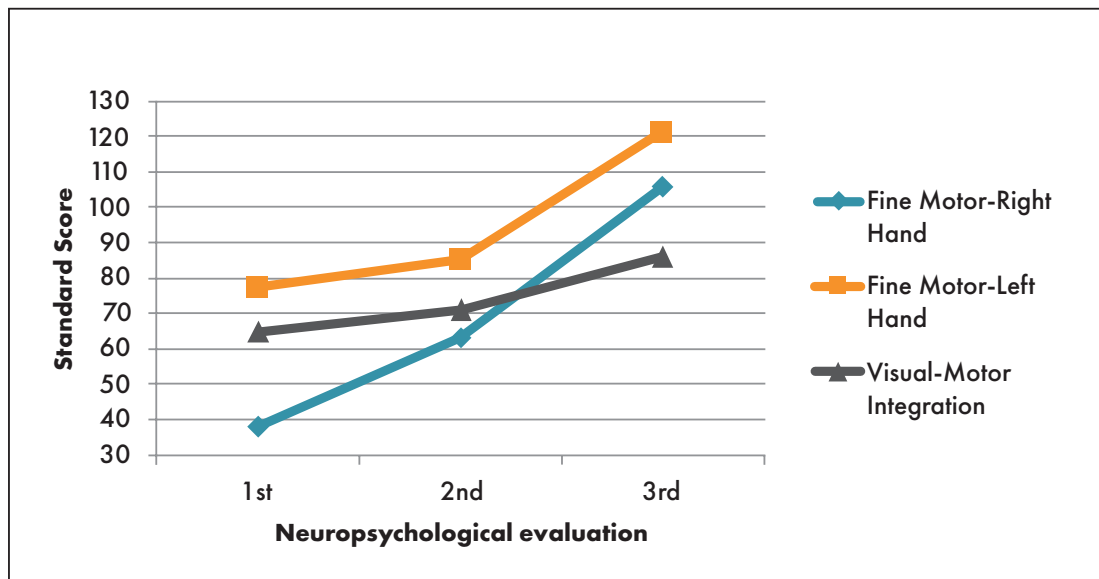


Figure 4. Fine Motor and Visual Motor Integration

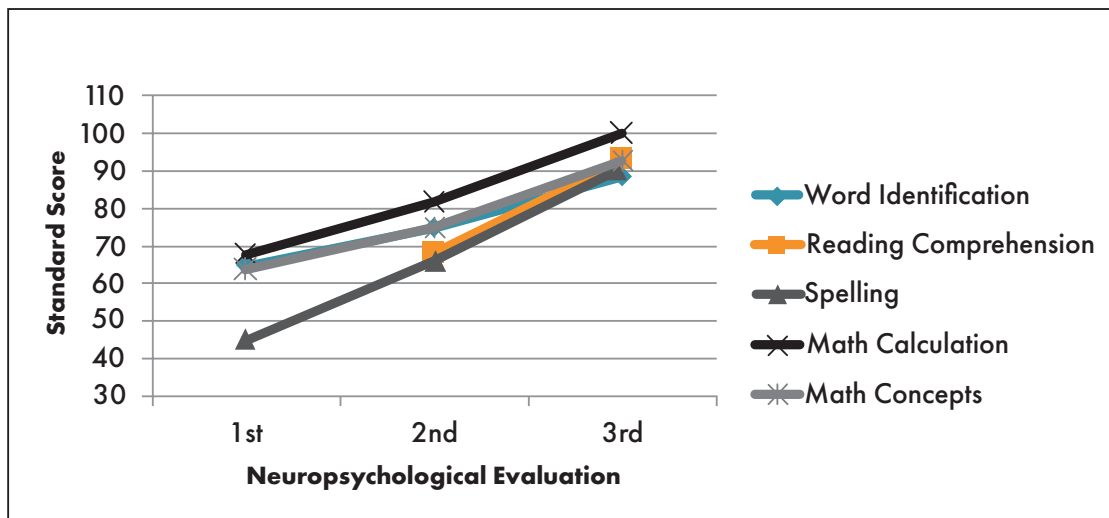


Figure 5. Academic Achievement

deficits, homebound special education instruction was recommended to re-teach academic skills that had been lost and to allow time for further recovery prior to returning to campus. Speech/language therapy and occupational therapy were recommended to address her persistent language and motor deficits. Care was taken to provide the parents with information about NMDAR encephalitis and the recovery process in Spanish, their native language, and to support them in the process of obtaining services for the patient.

Second Neuropsychological Evaluation

The patient underwent a second neuropsychological evaluation approximately 9 months after symptom onset, having taken her prescribed methylphenidate and quetiapine. Notable improvements in affect, alertness and reciprocal conversation were observed. Although she was relatively faster and more flexible when responding to questions, her presentation continued to be remarkable for slow processing speed and word finding problems in En-

English and Spanish. She required frequent repetition of instructions. Test results revealed persistent, global cognitive deficits. Slightly higher scores were obtained on measures of memory, expressive English vocabulary, verbal reasoning, processing speed, fine motor coordination (although marked right hand incoordination persisted), and academic skills [See Figures 2-5 and Table 1 for test results].

Given her estimated premorbid level of functioning (based on a documented excellent academic performance in an advanced school curriculum), some improvement was noted but she had not returned to the estimated baseline. Spanish receptive vocabulary did not appear to show improvement on standardized testing. Recommendations for school included ongoing special education supports and consideration of an additional year of school. She was again referred for outpatient speech/language therapy, which she received weekly for the next four months. She also received outpatient physical therapy (PT). Approximately 10½ months after symptom onset (April, 2015), she returned to school half-time to complete her senior year. She had significant difficulties adjusting to the classroom setting and keeping up with classes, but was allowed to graduate due to her pre-illness academic accomplishments.

Treatment with IVIG ended 13 months after symptom onset, but treatment continued with maintenance phase immunotherapy (mycophenolate), due to the continued presence of high titer serum antibodies and the protracted course of her initial disease presentation. Both oxcarbazepine and quetiapine were discontinued 16 months after symptom onset; treatment with methylphenidate was maintained.

The patient enrolled at a state college near her home but struggled to sustain her attention and keep up with her course work. After one month, she decided to postpone college due to her cognitive difficulties. She applied for several jobs but significant anxiety interfered with her performance during interviews. Nonetheless, continued gradual improvement was noted. By 19 months after symptom onset, she became fully independent

with activities of daily living, driving, and managing her appointments and medications. She began a pharmacy technician course at an institute of technology. At the time of her third evaluation, she was obtaining all A's in her classes. Treatment with methylphenidate and mycophenolate continued.

Third Neuropsychological Evaluation

A follow-up evaluation was conducted 22 months after symptom onset. The patient took methylphenidate prior to the assessment. Serum antibodies remained elevated per blood tests completed at the time of the evaluation. Significant improvements were noted in alertness, attention, mental flexibility, and interpersonal engagement. Persistent word finding problems were noted but she more easily followed conversations and responded to questions. Objective test results showed significant, global improvements in cognitive functioning. Overall intelligence, memory, mental flexibility, and fine motor skills improved to the Average range. Persistent, subtle weaknesses were noted in working memory and processing speed, although considerable improvement was noted. Academic functioning improved to the Average range, with the exception of her performance on academic fluency measures, reflecting the subtle, persistent difficulties processing speed and sustained attention. Spanish receptive vocabulary could not be evaluated because the patient had aged out of the established age range for the test that we had available. Recommendations included school accommodations to reduce the impact of inattention and slower processing on academic performance and follow-up with the state department of rehabilitation. [See Figures 2-5 and Table 1 for test results]

DISCUSSION

The clinical course description and cognitive recovery of a previously high functioning 16-year-old, bilingual, Hispanic female was presented. To the knowledge of the authors, this is the first case study to document the recovery of impairments in academic functioning as a consequence of childhood-onset anti-NMDAR with serial, standardized assessments. The patient's clinical course was similar to that of adults with anti-NMDAR, with a predominance of psychi-

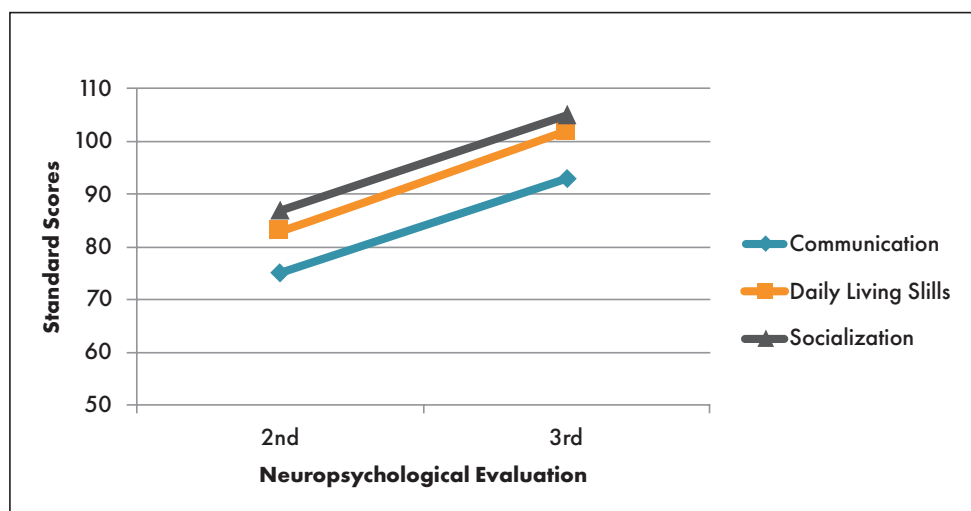


Figure 6. Adaptive Skills

atric symptoms identified early in the disease along with right-sided motor difficulties, which evolved to a right hemiparesis with disease progression. Initial symptoms also included speech dysfunction, which is commonly noted in preadolescent children⁽⁶⁾. While improvement was noted, persistent right-sided fine motor weakness and word finding problems were evident in all evaluations, perhaps suggesting greater left hemisphere involvement. Consistent with previous literature, MRI findings were not significant, but EEG studies showed general slowing^(3, 17, 18), at times in the left frontal, left temporal and left temporo-central regions.

Treatment with immunotherapy was initiated within 13 days of initial symptom presentation. Early intervention with immunotherapy has been correlated with more positive outcomes. As with many pediatric patients, both first- and second-line immunotherapies were necessary. Improvements were observed in clinical symptoms and social functioning 5 months after symptom identification, which lead her parents, physicians, and educators to conclude she was ready to return to school. Neuropsychological evaluations conducted 5 and 9 months after symptom onset, however, revealed global deficits in cognitive, academic, and adaptive functioning necessitating an Individual Education Plan with targeted therapies as well as conferences with school personnel to

educate them about anti-NMDAR and her expected recovery. Attempts at continuing her education as she had pre-morbidly were unsuccessful, consistent with neuropsychological test findings.

Serial neuropsychological data obtained over 22 months documented the protracted recovery of cognitive deficits following anti-NMDAR encephalitis. Although gradual increases in test scores were noted during each evaluation, she did not achieve Average range levels of functioning until the 22-month follow-up. Academic skills were impaired initially and showed a similar pattern of recovery as cognitive functioning, highlighting a global impact of the disease on brain functioning. Previous research indicates that deficits in specific functions such as memory and executive functioning can persist months to years following symptom onset^(10,13,14). In this patient, subtle weaknesses in working memory, processing speed, and word finding in English and Spanish were documented at 22 months after symptom onset.

Despite the recovery noted in her cognitive and academic skills, the patient's serum antibodies were elevated at the time of her third follow-up. Serum antibodies were lower at the time of previous neuropsychological evaluations and she had continued treatment with mycophenolate at the time of the 22 month follow-up. Despite fluctuations in serum

antibodies over the 22-month period, progressive recovery was noted in cognitive functioning with ongoing mycophenolate treatment. Recovery of cognitive functions was reflected in concomitant improvements in academic and adaptive functioning.

The few existing adult studies report a weak correlation between cognitive outcomes and antibody titers in cerebrospinal fluid (CSF) and serum at disease onset⁽¹³⁾. Serum studies have been found to be even less specific than CSF antibody titers at monitoring disease. Lebon et.al.⁽¹⁵⁾ described a 16-year-old girl whose rapid decrease in serum antibody titers with treatment was not associated with a rapid improvement in cognitive functioning making it difficult to associate cognitive improvement with changes in antibody titers. In the present case, serum antibody studies were obtained within two weeks of the initial evaluation, several times during her course of recovery, and at the time of the third evaluation. [See Figure 1 for details]

Greda-Arribas et al.⁽¹⁹⁾ found that CSF titers were more sensitive than blood serum antibodies, and that changes in CSF titers were more closely related to clinical relapses. In this study, 13.2% of patients without detectable serum antibodies on cell-based arrays continued to have NMDA receptor antibodies present in CSF. The study also found that patients with high antibody titers and those demonstrating only small reductions in CSF antibodies during the first four months of disease were less likely to show good outcome. Most patients showed a decrease in serum and CSF titers, regardless of their cognitive outcome, suggesting that the results of a neuropsychological assessment may be more important for decision making (e.g. provision of immunomodulatory therapy, educational supports, or ancillary intervention such as occupational or speech therapies) than serum titers alone. Our patient showed undetectable serum antibodies at 23-week testing following repeat rituximab dosing, but serum antibodies were present at all other testing dates. CSF titers were only obtained during the initial work-up, as it is often not possible to obtain longitudinal CSF titers in pediatric patients and thus, a comparison could not be made.

Neuropsychological data proved to be a better indicator of the patient's recovery of "real-world" functioning (e.g. ability to function in school, level of independence), than serum antibodies and clinical observation. This was true for the patient described by Lebon et.al.⁽¹⁵⁾ who, despite apparent spontaneous improvement in mood and behavior, showed persistent memory and executive function deficits in neuropsychological evaluation conducted at 9-month follow-up. An adult case presented by Finke et.al.⁽¹³⁾ also showed severe cognitive dysfunction on neuropsychological evaluation disproportionate to the severity of the clinical presentation.

Present findings underscore the importance of neuropsychological data for making clinical decisions and return-to-school recommendations for pediatric patients recovering from NMDAR encephalitis. They provide important information about cognitive, academic, and adaptive functioning. As documented in the current case, serial neuropsychological evaluations provided valuable information regarding recovery of function and aided in decision-making regarding treatment and recommendations. Given that the patient was still in the recovery process, re-evaluations of cognitive function were recommended at least once a year to modify recommendations as needed. Similarly, it is recommended that serial neuropsychological evaluations be routinely carried out with pediatric patients recovering from NMDAR encephalitis to monitor recovery and aid in clinical decisions and return-to-school recommendations. We believe that neuropsychology services should be an integral part of the care of children with anti-NMDAR and other similar autoimmune encephalitides (AE). Any center of excellence model for AE care should take into account the integration of these and other mental health services in a multi-disciplinary care team.

Case Limitations and Recommendations for Further Study

When evaluating multi-lingual and multi-cultural patients, it is important to take into account how these factors can impact test results. Our

case study was limited by the lack of additional tests to evaluate Spanish language recovery in the patient, as compared to the recovery of English language skills. Further studies with bilingual and multilingual patients should aim to document and compare the recovery of all language functions. Additionally, further neuropsychological studies with larger cohorts of pediatric Anti-NMDAR pa-

tients are recommended to overcome the limitations inherent to case studies during the process of characterizing the relationship between antibodies titers and cognitive functioning, as well as to further characterize the course and long-term outcome of neurocognitive and academic impairments resulting from this disease in the pediatric population.

Table 1. Test Results

| Test Name | Evaluation Time | | |
|--|-----------------|----------|-----------|
| | 5 months | 9 months | 22 months |
| Serum Antibody Count* | < 1:10** | 1:320 | 1:320 |
| | Standard Score | | |
| Wechsler Adult Intelligence Scale - IV | | | |
| Verbal Comprehension Index | 72 | 81 | 100 |
| Perceptual Reasoning Index | 82 | 84 | 96 |
| Working Memory Index | 69 | 74 | 86 |
| Processing Speed Index | 62 | 71 | 100 |
| Expressive Vocabulary Test-2 | 47 | 62 | 83 |
| Test de Vocabulario en Imágenes Peabody | 67 | 55 | N/A |
| Grooved Pegboard | | | |
| Right Hand | 38 | 63 | 106 |
| Left Hand | 77 | 85 | 121 |
| Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, Sixth Edition | 65 | 71 | 86 |
| Wide Range Assessment of Memory and Language - 2 | | | |
| Story Memory - Immediate | 60 | 85 | 95 |
| Story Memory - Delayed | 75 | 85 | 95 |
| Kaufman Test of Educational Achievement - II | | | |
| Letter and Word Recognition | 65 | 75 | 89 |
| Reading Comprehension | N/A | 68 | 93 |
| Spelling | 45 | 66 | 91 |
| Math Computation | 68 | 82 | 100 |
| Math Concepts and Applications | 64 | 75 | 92 |
| Vineland Adaptive Behavior Scales - II | | | |
| Communication | N/A | 75 | 93 |
| Daily Living Skills | N/A | 83 | 102 |
| Socialization | N/A | 87 | 105 |

* Blood samples obtained within 21 days of evaluation.

** Sample obtained following repeat Rituximab dosing carried out due to cognitive findings

All scores standard scores: Mean = 100, SD = 15

Conflicts of Interests

All authors confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgements

Maria Grosch.

St. Louis Children's Hospital/ Department of Psychology

REFERENCES

1. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1): 63-74: 63-74.
2. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013 Apr; 162(4): 850-856
3. Brenton JN, Schwartz RH, Madoo L. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A review. *Contemporary Pediatrics*. 2015 Jul 11; 32(7). Available from: <http://contemporarypediatrics.modernmedicine.com/contemporary-pediatrics/news/anti-nmda-receptor-encephalitis-review>
4. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr; 54(7): 899-904.
5. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, Doja A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev*. 2012 Mar 11;11: 863-872.
6. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka MD, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009 May 28; 66(1):11-18.
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Jan 3; 12(2): 157-165
8. Lazar-Molnar E, Tebo AE. Autoimmune NMDA receptor Encephalitis. *Clin Chim Acta*. 2015; 438: 90-97
9. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8; 83:142–50
10. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: Results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child*. 2015 Jun 1;100(6): 521-526
11. Byrne S, McCoy B, Lynch B, Webb D, King MD. Does early treatment improve outcomes in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis? *Dev Med Child Neurol*. 2014 Mar 19; 56(8):794-796
12. Vahter L, Kannel K, Sorro U, et al. Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxf Med Case Rep*. 2014 Jul 1;4:74-76.
13. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ, et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr; 83(2):195-198
14. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011 Aug 1;7(3): 189

15. Lebon S, Mayor-Dubois C, Popea I, Poloni C, Salvadoray N, Gummy A, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis mimicking a primary psychiatric disorder in an adolescent. *J Child Neurol*. 2012 Feb;27(12):1607-1610.
16. Iadernia E, Battaglia FM, Vanadia E, Trapolino E, Vincent A, Biancheri R, et al. Anti-N-Methyl-d-aspartate-receptor encephalitis: Cognitive profile in two children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jan 1; 16.1: 79-82.
17. Houtrow AJ, Bhandal M, Pratini NR, Davidson L, Neufeld JA. The Rehabilitation of Children with Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: A Case Series. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May 1; 91(5): 435-441.
18. Suthar R, Saini AG, Sankhyan N, et al. Childhood Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Pediatr*. 2016 Jul 1; 83(7): 628-633.
19. Greda-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb; 13(2):167-77.
20. Nunneley C, Lotze T, Muscal E. Risk of long-term neuropsychiatric impairment in pediatric anti-NMDA receptor encephalitis (P3. 197). *Neurology*. 2017 Apr 18;88(16 Supplement):P3-197.
21. Granata T, Matricardi S, Ragona F, Freri E, Zibordi F, Andretta F, et al. Pediatric NMDAR encephalitis: A single center observation study with a closer look at movement disorders. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018 Mar 1;22(2):301-7.
22. Gordon-Lipkin E, Yeshokumar AK, Saylor D, Arenivas A, Probasco JC. Comparative Outcomes in Children and Adults With Anti-n-methyl-d-aspartate (anti-nmda) Receptor Encephalitis. *Journal of child neurology*. 2017 Oct;32(11):930-5.
23. De Bruijn MA, Aarsen FK, Van Oosterhout MP, Van Der Knoop MM, Catsman-Berrevoets CE, Schreurs MW, et al. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2018 May 29;90(22):e1997-2005.