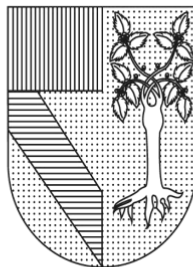


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA



**UNIVERSIDAD
PANAMERICANA**

**EVALUACIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ENCEFALITIS ANTI-NMDAR AL
EGRESO HOSPITALARIO Y A LOS 4, 8 Y 12 MESES DE SEGUIMIENTO**

TESIS PROFESIONAL QUE PRESENTA: **ANDREA RENEE MOCTEZUMA SANDOVAL**
PARA OBTENER EL TÍTULO DE: **ESPECIALISTA EN NEUROPSICOLOGÍA**

DIRECTOR DE TESIS: DR. VÍCTOR HUGO GÁLVEZ ZÚÑIGA
CODIRECTORA DE TESIS: MTRA. ANA RUTH DÍAZ VICTORIA

Agradecimientos

A Gonchos por recorrer juntos esta aventura, me enseñaste más de lo que te expresé, siempre recordaré con añoranza los momentos en que nuestros caminos se juntaron.

A Sofi y Moni por ser mis incondicionales, ustedes me enseñaron el valor de la amistad sincera.

A mis hermanas y mi mamá, las mujeres que más amo y admiro. Su fortaleza, tenacidad y creatividad me inspiran a continuar.

A mi papá, sin las palabras sabias que resuenan en mí a cada paso, sin el amor infinito, no conseguiría este sueño.

A yeyeux, mi primer gran y eterno amor.

A mi maestra y amiga Ana Ruth por enseñarme la importancia de unir la grandeza con la humildad. Por ser mi faro de luz y mi más grande inspiración en la Neuropsicología.

A Víctor por confiar en mí desde el principio y abrirme camino para desarrollarme como Neuropsicóloga.

A mi gran maestra Ale Samudio por empujarme a dar más de mí y no conformarme.

A Leo por darme la oportunidad de formar parte de un gran proyecto que me hizo enamorarme más de la Neuropsicología.

A cada uno de mis pacientes por ser mi motor, en cada paso me conduce la idea de ser más para tener más que dar.

Índice

Introducción	5
Marco Teórico	6
Capítulo 1. Encefalitis	6
1.1 Definición y clasificación	7
1.2 Encefalitis autoinmune contra el receptor NMDA	7
1.3 Epidemiología	8
1.4 Fisiopatología	9
1.5 Características Clínicas	11
1.6 Diagnóstico	12
1.7 Pronóstico	14
Capítulo 2. Funciones cognitivas	15
2.1 Atención compleja	16
2.2 Aprendizaje y memoria	17
2.3 Lenguaje	19
2.4 Habilidades perceptuales-motoras	20
2.5 Funciones ejecutivas	21
Método	22
Justificación	22
Planteamiento del problema	23
Pregunta de investigación	23
Hipótesis	23
Objetivo	23
Objetivos específicos	24
Método	24
Muestra	27
Diseño de investigación	28
Instrumentos	28
Análisis estadísticos	35
Resultados	36
Discusión	51
Conclusión	61
Referencias	62
Anexo 1	70

Resumen

Antecedentes: La encefalitis contra el receptor N-metil-D-aspartato (encefalitis anti-NMDAR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) contra el receptor NMDA (NMDAR) y por el desarrollo de un síndrome neuropsiquiátrico complejo. El 75% de los pacientes mejora funcionalmente con inmunoterapia; sin embargo, el déficit cognitivo representa la causa más frecuente de discapacidad. **Objetivo:** Identificar las diferencias significativas en el desempeño cognitivo de pacientes con encefalitis anti-NMDAR al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento. **Método:** Diseño no experimental, longitudinal de panel. La muestra se conformó por 20 pacientes al egreso hospitalario, 18 a los 4 meses, 20 a los 8 meses y 14 a los 12 meses. Se evaluó atención compleja con Retención de dígitos en orden directo WAIS-IV, aprendizaje y memoria verbal con TAVEC y Artiola, habilidades perceptuales-motoras y memoria visual con Figura Compleja de Rey-Osterrieth y Figura Compleja de Taylor, lenguaje expresivo con Descripción lámina Test Barcelona Revisado, lenguaje impreso con Token Test, inhibición cognitiva con Stroop y memoria de trabajo con Retención de dígitos en orden inverso WAIS-IV. Se empleó el análisis de varianza por rangos de Friedman para muestras relacionadas más la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas en la memoria visual a corto y largo plazo entre el egreso y los 12 meses así como en la inhibición cognitiva entre el egreso y los 8 meses. **Conclusión:** Se observan secuelas cognitivas selectivas de dominio; es decir, se identifica que la evolución del déficit de los dominios cognitivos es distinta considerando el grado de afectación y el tiempo que tardan en mejorar. Los dominios cognitivos con mayor afectación involucran el funcionamiento de regiones cerebrales con gran cantidad de receptores NMDA aunque no se limitan a estas.

Palabras clave: *Encefalitis anti-NMDAR; evaluación cognitiva; diseño longitudinal.*

Introducción

La encefalitis anti-NMDAR se ha convertido en la encefalitis inmunomediada con mayor frecuencia, teniendo una incidencia cuatro veces mayor que las encefalitis causadas por agentes virales. Afecta tanto a mujeres como a hombres de distintas edades, pero su prevalencia es mayor en mujeres en edad reproductiva; alrededor del 45% de los casos presentan un teratoma ovárico identificado como desencadenante de la respuesta inmune (Dalmau et al., 2019).

Dalmau et al. (2019) mencionan que esta enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos en el LCR contra la subunidad GluN1 del NMDAR y por el desarrollo de un síndrome neuropsiquiátrico complejo asociado al nivel de inflamación. Los cambios inflamatorios permiten dividir la enfermedad en dos etapas: en la fase inicial la inflamación es intensa y en ocasiones se correlaciona con pleocitosis en el LCR. Abarca alrededor de 3 meses y predominan síntomas graves como psicosis, movimientos anormales, convulsiones, disautonomías o coma. La segunda etapa, la cual corresponde al proceso prolongado de recuperación, dura aproximadamente 6 meses o más. Se caracteriza por una mínima inflamación y un menor nivel de anticuerpos en el LCR, resultando en una mejoría de los síntomas iniciales. No obstante, se observan alteraciones persistentes en el comportamiento como impulsividad y desinhibición y en la cognición, principalmente en memoria y funciones ejecutivas. Según los estudios realizados por Moscato et al. (2014) la progresión del síndrome neuropsiquiátrico puede relacionarse con los efectos patogénicos de los anticuerpos, ya que al dirigirse contra los NMDAR provocan una disminución selectiva y reversible de su densidad. Existe una alta concentración de dichos receptores en el hipocampo, estructura implicada en el aprendizaje y la memoria; asimismo, su amplia distribución en diversas regiones, entre ellas el tallo cerebral,

cerebelo y neocórtex permiten su participación en distintos procesos cognitivos (Benarroch, 2011; Maneta & García, 2014).

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por Nicolle y Moses (2018) sobre las secuelas neuropsicológicas en la fase aguda y crónica, se afirma que los resultados obtenidos en los estudios que miden síntomas cognitivos son congruentes con la localización de los NMDAR a lo largo del Sistema Nervioso Central (SNC); ya que se han reportado alteraciones en distintos dominios, pero principalmente en funciones mnésicas y ejecutivas. Sin embargo, las investigaciones son escasas, las pruebas empleadas son poco específicas y sin un seguimiento a largo plazo, lo que no ha permitido una descripción profunda de los distintos dominios cognitivos (Luna-Lario et al., 2016). Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación es conocer la evolución del desempeño cognitivo de pacientes con encefalitis anti-NMDAR al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento; utilizando instrumentos neuropsicológicos que permitan evaluar la atención compleja, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales motoras y función ejecutiva, específicamente inhibición cognitiva y memoria de trabajo.

Marco Teórico

Capítulo 1. Encefalitis

La encefalitis se asocia con discapacidad neurológica significativa y un rango de mortalidad que oscila entre el 4 y 36% según la población afectada, el país de estudio, la inmunosupresión y el agente etiológico (Sammanodi et al., 2020). Por lo tanto, con el propósito de profundizar en el concepto de encefalitis anti-NMDAR primero se plantea la definición de encefalitis y

posteriormente se explica la manera en que puede clasificarse: en función de la rapidez de su desarrollo y según la etiología.

1.1 Definición y clasificación

La encefalitis como término genérico es un trastorno neurológico causado por la inflamación del parénquima cerebral. En ocasiones provoca cefalea, fiebre súbita, somnolencia, confusión, vómitos y convulsiones; sin embargo, el cuadro clínico y su intensidad varía según la causa (Bale, 2015). Considerando la etiología, la encefalitis puede clasificarse en: infecciosa cuando se genera por la acción directa de un virus, bacteria, fungi o parásito; o autoinmune cuando se presenta por una respuesta inmune aberrante; no obstante, en el 32% a 75% de las encefalitis se desconoce la etiología. Ahora bien, en función de la rapidez del desarrollo de los síntomas, se considera aguda si progresa en cuestión de horas o días; subaguda cuando los signos focales aparecen después de varias semanas y crónica si progresa durante años (Glaser et al., 2003; Hokkanen & Launes, 2007; Gómez-Pérez, 2016).

Dentro de la clasificación de etiología autoinmune se encuentra la encefalitis anti-NMDAR y los dos desencadenantes confirmados son la presencia de tumores, generalmente teratomas de ovario, y la encefalitis por herpes simple (Dalmau et al., 2019; Nosadini et al., 2017).

1.2 Encefalitis autoinmune contra el receptor NMDA

En el 2007 Dalmau y colaboradores describieron por primera vez la encefalitis anti-NMDAR a partir del estudio de 12 mujeres, de 14 a 44 años, quienes desarrollaron síntomas psiquiátricos, amnesia, convulsiones, disautonomías y disminución del nivel de conciencia. En 11 pacientes se encontró un teratoma ovárico y todas tenían anticuerpos en suero o en el LCR que reaccionaban

contra subunidades del NMDAR. Se concluyó que se trataba de una enfermedad grave, pero responsiva al tratamiento, propia de mujeres entre la segunda y quinta década de la vida y asociada a un teratoma ovárico (Dalmau et al., 2007). Actualmente se sabe que el padecimiento de esta enfermedad no es exclusiva de mujeres y en el 2014 se reportó el primer caso de encefalitis anti-NMDAR en México, específicamente en un hombre de 16 años detectado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS) (González-Latapi et al., 2014). Con el fin de promover un mayor entendimiento sobre esta enfermedad, en este capítulo se reportan los escasos datos epidemiológicos existentes, la fisiopatología, las características clínicas, el diagnóstico y el pronóstico.

1.3 Epidemiología

El California Encephalitis Project (CEP), creado en 1998, tiene el objetivo de estudiar tanto la epidemiología como las distintas etiologías de la encefalitis y de acuerdo con el estudio realizado por Gable et al. (2012) en el periodo de septiembre del 2007 a febrero del 2011, se identificó que la encefalitis anti-NMDAR tenía una frecuencia cuatro veces mayor que las encefalitis virales y, desde sus primeras descripciones, se ha convertido en la encefalitis mediada por anticuerpos neuronales más frecuente (Dalmau & Graus, 2018 en Dalmau et al., 2019).

Esta enfermedad se presenta tanto en hombres como en mujeres de todas las edades, pero tiene un predominio femenino, con una relación mujer a hombre de 8:2 y una media de edad de 21 años (rango de 8 meses a 85 años). Asimismo, el 45% de las mujeres adultas presentan un teratoma ovárico, pero cuando esta enfermedad se presenta en hombres, población pediátrica o personas de edad avanzada, las neoplasias subyacentes son menos comunes (Titulaer et al., 2013 en Dalmau et al., 2019).

1.4 Fisiopatología

Entre los receptores ionotrópicos de glutamato, principal neurotransmisor excitador del SNC, se encuentra el NMDA que es un complejo proteico formado por diferentes subunidades: GluN1, GluN2 y GluN3. El GluN1 es una subunidad obligatoria que se combina con las subunidades GluN2 o GluN3 para formar un receptor funcional. Son esenciales en la regulación de la sinaptogénesis, en los cambios a largo plazo de las conexiones sinápticas y la activación excesiva de estos receptores genera excitotoxicidad. Participan en procesos cognitivos, conductuales y motores así como en el control de funciones autónomas. En cuanto a la distribución, principalmente los de subunidad GluN1 se localizan a lo largo del SNC y existe predominio de la subunidad GluN2 en el hipocampo, neocorteza, cerebelo y tallo cerebral (Benarroch, 2011).

Respecto a los mecanismos fisiopatológicos en la encefalitis anti-NMDAR, Barquero-Madrigal (2016) señala tres posibles explicaciones sobre el inicio de la respuesta autoinmune:

1. Inmunidad paraneoplásica: un agente patógeno interactúa con el tumor, provoca una infección y en consecuencia se forman linfocitos B autorreactivos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y liberar anticuerpos en el SNC que reconocen a los NMDAR.
2. Mimetismo molecular: la similitud entre los antígenos de los patógenos y los NMDAR provoca una reacción cruzada; es decir, los anticuerpos inicialmente generados contra patógenos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y el virus de Epstein-Barr, perteneciente a la familia de los herpesvirus, después se dirigen contra los NMDAR.
3. Los anticuerpos se producen contra los NMDAR localizados en células de tejidos fuera del SNC y en condiciones normales, debido a la tolerancia inmunológica, estos no generan una

respuesta inmunológica; sin embargo, si un tejido se infecta se produce expansión clonal permitiendo el paso de los anticuerpos a través de la BHE.

Sin importar la causa del inicio de la respuesta autoinmune, se ha descrito que los anticuerpos que se dirigen contra la subunidad GluN1 de los NMDAR provocan disminución selectiva y reversible a través de su internalización, sin afectar la expresión de otros receptores de glutamato o proteínas sinápticas; por lo tanto, no producen pérdida sustancial de las sinapsis y solo disminuye la función sináptica glutamatérgica mediada por los NMDAR causando déficits en el aprendizaje, la memoria y el comportamiento (Dalmau et al., 2019; Hughes et al., 2010). Asimismo, la magnitud de los cambios fisiológicos depende de los títulos de anticuerpos y Moscato et al. (2010) señalan que la ausencia de muerte neuronal y la reversibilidad de los efectos provocados por los anticuerpos es una posible explicación sobre la recuperación de las y los pacientes con esta enfermedad.

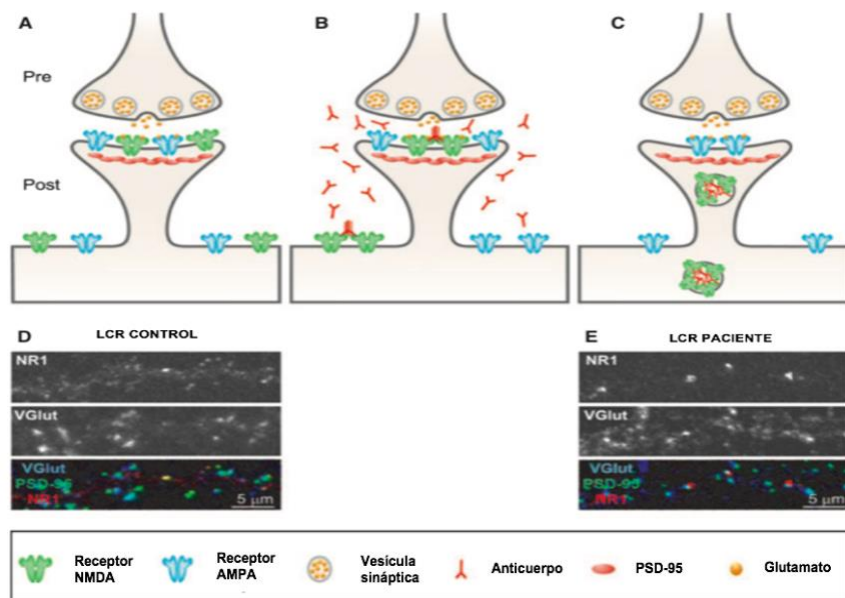


Figura 1

Mecanismos subyacentes a los efectos celulares y sinápticos de los anticuerpos anti-NMDAR.

Fuente: Moscato et al. (2010, p. 301).

1.5 Características Clínicas

Los pacientes con encefalitis anti-NMDAR desarrollan un síndrome neuropsiquiátrico complejo, caracterizado por déficits cognitivos y alteraciones psiquiátricas, los síntomas varían según la edad y la etapa de la enfermedad (Dalmau et al., 2019).

Titulaer et al. (2013) realizaron un estudio con 571 pacientes; observaron que al inicio de la enfermedad los menores de 18 años presentan síntomas neurológicos principalmente convulsiones, movimientos anormales, insomnio e irritabilidad mientras que en los adultos es más frecuente observar síntomas psiquiátricos como psicosis, delirios, alucinaciones, agitación, agresividad o catatonia. Alrededor de las primeras cuatro semanas, el 87% de los pacientes tenían mínimo cuatro de estos síntomas: conducta y cognición anormales, déficit de memoria, alteración del habla, convulsiones, movimientos anormales, pérdida de conciencia o disfunción autonómica, hipoventilación central y ataxia o hemiparesia cerebelosa. A pesar de que la mayoría desarrollaron síntomas similares independientemente de la edad, los déficits de memoria y la hipoventilación central ocurrieron con mayor frecuencia en adultos.

En cuanto a la aparición de los síntomas según la etapa de la enfermedad, Gausp y Dalmau (2018) y Dalmau et al. (2019) han actualizado los criterios diagnósticos con base en el paso del tiempo y el nivel de inflamación encefálica. En la fase prodrómica se presentan síntomas virales como cefalea o fiebre. Pocos días después los pacientes entran en la primera etapa de la enfermedad que dura alrededor de 3 meses y se caracteriza por síntomas psiquiátricos que incluyen alucinaciones, ideas paranoides, comportamiento anormal, agitación, ansiedad, insomnio y alteraciones en el discurso, particularmente reducción del lenguaje que progresa a mutismo. Estos síntomas coexisten con trastornos del movimiento como discinesias, coreoatetosis, distonía y rigidez, además de alteraciones neurológicas principalmente

hipertermia, taquicardia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial, hipoventilación central e incluso coma. Asimismo, pueden ocurrir crisis epilépticas a lo largo de esta fase. La segunda etapa, correspondiente al proceso de recuperación, puede abarcar desde 6 meses hasta años. La mayoría de los síntomas mejoran, pero se mantienen las alteraciones en el comportamiento y la cognición, principalmente mnésicas y ejecutivas.

En la siguiente figura (2) se muestra el modelo teórico del progreso de la enfermedad.

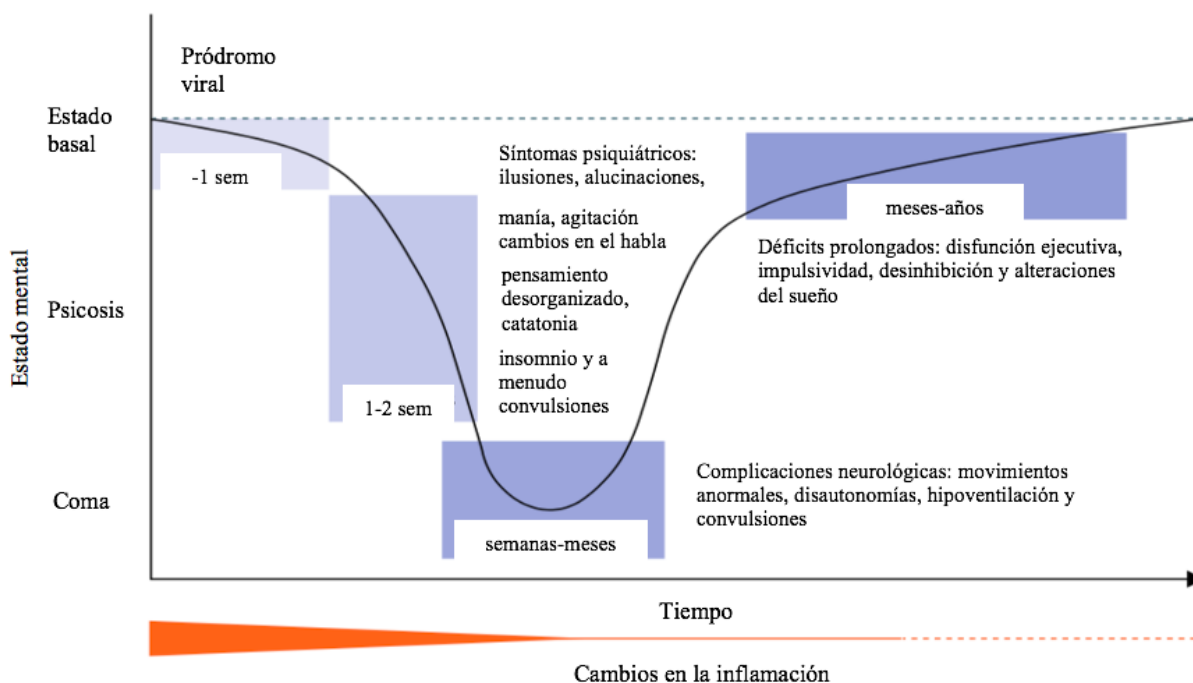


Figura 2

Etapas de la encefalitis anti-NMDAR.

Fuente: Dalmau et al. (2019, p. 2).

1.6 Diagnóstico

Realizar un diagnóstico clínico entre los distintos tipos de encefalitis autoinmunes e infecciosas puede ser complicado debido a las similitudes en los hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio (Zhang et al., 2017) por lo tanto, en la encefalitis anti-NMDAR se ha definido como

marcador diagnóstico la presencia de autoanticuerpos, en el líquido cefalorraquídeo, contra la subunidad GluN1 del NMDAR. Asimismo, Graus et al. (2016) con base en la revisión de la literatura y la opinión de los expertos, describieron los criterios para sugerir el diagnóstico clínico de la encefalitis anti-NMDAR:

Encefalitis anti-NMDAR probable. El diagnóstico se puede hacer cuando se cumplen los tres criterios siguientes:

1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de mínimo cuatro de los siguientes seis grupos principales de síntomas:

- Disfunción cognitiva o comportamiento anormal (psiquiátrico).
- Alteración del discurso (discurso apresurado, reducción verbal, mutismo).
- Crisis epilépticas.
- Trastorno del movimiento, discinesias, rigidez o posturas anormales.
- Disminución del nivel de conciencia.
- Disfunción autonómica o hipoventilación central.

2. Mínimo uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio:

- Electroencefalograma anormal (actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica o delta brush extremo).
- Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales.

3. Exclusión razonable de otros trastornos:

- El diagnóstico también se puede hacer en presencia de tres de los grupos de síntomas anteriores acompañados de un teratoma sistémico.
- Exclusión de antecedentes recientes de encefalitis por virus del herpes simple o encefalitis B Japonesa que puede provocar síntomas neurológicos recurrentes inmunes.

Encefalitis anti-NMDAR definitiva. El diagnóstico se hace en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1 en el líquido cefalorraquídeo. Si solo hay suero disponible, se deben incluir pruebas confirmatorias (p. ej. neuronas vivas o inmunohistoquímica de tejidos además del análisis basado en células). Exclusión de antecedentes recientes de encefalitis por virus del herpes simple o encefalitis B japonesa que puede provocar síntomas neurológicos inmunes recurrentes.

1.7 Pronóstico

De acuerdo con Irani et al. (2010) sin importar la severidad de la enfermedad, las y los pacientes generalmente mejoran después de recibir los cuidados necesarios en terapia intensiva, inmunoterapia y atención multidisciplinaria intrahospitalaria; sin embargo, se han descrito factores relacionados con la funcionalidad a largo plazo. El mayor estudio observacional multicéntrico sobre el tratamiento y los factores que influyen en el pronóstico de pacientes con encefalitis anti-NMDAR se realizó por Titulaer et al. (2013). A través de la Escala de Rankin modificada (mRS) evaluaron la funcionalidad, entendida como el grado de capacidad o independencia en las actividades cotidianas, de 501 pacientes al inicio de los síntomas y posteriormente a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses de seguimiento. El 53% de los sujetos que fueron tratados con la primera línea de inmunoterapia (esteroides, inmunoglobulinas intravenosa o plasmaféresis) o, en caso de presentarlo, con la extirpación del tumor mejoraron dentro de las primeras cuatro semanas; algunos de los que no mostraron resultados favorables recibieron la segunda línea de tratamiento (rituximab, ciclofosfamida o ambas) y el 57% tuvo mejores resultados que quienes continuaron con la primera línea de tratamiento o ya no recibieron inmunoterapia. Dentro de los primeros 24 meses de seguimiento, 394 de 501 pacientes mejoraron su funcionalidad (su puntuación del mRS reflejaba discapacidad leve, no discapacidad

significativa o sin síntomas ni limitaciones) y a los 24 meses del inicio de la enfermedad, estos resultados se observaron en el 81% de los sujetos. Sin embargo, 45 pacientes tuvieron una o múltiples recaídas, en promedio dos años después del inicio de la enfermedad, pero en 67% la gravedad fue menor que en el episodio inicial. Los autores concluyeron que los factores predictores de un mejor pronóstico son: menor gravedad de los síntomas dentro de las primeras cuatro semanas de inicio, es decir la ausencia de cuidados en terapia intensiva; extirpación del tumor y el pronto inicio de inmunoterapia, también asociado con una menor frecuencia de recaídas.

Respecto a los factores predictores del desempeño cognitivo a largo plazo en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, Mckeon et al. (2017) realizaron una revisión sistemática incluyendo 109 pacientes con evaluaciones neuropsicológicas en la fase inicial (dentro de las primeras 24 horas posterior al inicio del tratamiento) y a largo plazo (hasta 9 años después del inicio de la encefalitis). Concluyeron que el déficit cognitivo de gravedad variable persiste a pesar de recibir el tratamiento adecuado y del tiempo de recuperación; sin embargo, el inicio temprano de inmunoterapia es la variable clínica más importante asociada a resultados cognitivos favorables; es decir, el pronto inicio del tratamiento reduce la probabilidad de presentar secuelas cognitivas graves.

Capítulo 2. Funciones cognitivas

La finalidad de este capítulo es describir el proceso y el correlato neuroanatómico de las funciones cognitivas entendidas desde Luria como funciones psíquicas superiores del hombre, las cuales “constituyen complejos procesos autorregulados, sociales por su origen, mediatizados por su estructura, conscientes y voluntarios por el modo de su funcionamiento” (Luria 1979 en Luria, 2015, p. 34). Específicamente se aborda la atención compleja, aprendizaje y memoria,

lenguaje, habilidades perceptuales-motoras y funciones ejecutivas ya que estas constituyen la variable dependiente; es decir, el desempeño cognitivo definido como las dimensiones usadas para organizar y conceptualizar las funciones cognitivas de las personas (Ardila et al., 2015).

2.1 Atención compleja

Entre los aspectos más importantes de la actividad consciente de la persona se encuentra la atención, entendida como el proceso de selección de la información dominante y de los programas de acción requeridos para alcanzar el objetivo de una actividad, manteniendo un control permanente durante el curso de esta. Es posible distinguir entre tres elementos: el volumen, la estabilidad y las oscilaciones de la atención; el primer elemento hace referencia a la cantidad de estímulos que pueden seleccionarse como dominantes, el segundo es el tiempo que permanecen con la cualidad de dominantes y el último elemento atañe al carácter cíclico, es decir, al cambio en la selección de un estímulo dominante por otro que en principio no lo era (Luria, 1979).

Ahora bien, la atención al ser un sistema funcional complejo, dinámico, multimodal y jerárquico se sustenta por redes neuronales funcionales y anatómicamente independientes, pero en interacción. El modelo de redes neuronales de la atención (Posner y Petersen, 1990 en Posner, 2012) señala tres redes atencionales:

1. Red de alerta: participa en el aumento y mantenimiento del estado de vigilancia para disponer al organismo a recibir información y dar respuesta a una tarea. Involucra las proyecciones noradrenérgicas de los núcleos del tallo cerebral, el tálamo y la red fronto-parietal.

2. Red de orientación: permite la selección de estímulos específicos entre diversos estímulos que compiten. Participa el campo ocular frontal, el surco intraparietal, la vía colicular subcortical y el núcleo pulvinar del tálamo.
3. Red ejecutiva: implicada en el monitoreo y control activo del comportamiento; suscita la planificación, toma de decisiones, detección de errores y respuesta a tareas novedosas. Involucra la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral.

2.2 Aprendizaje y memoria

De acuerdo con Portellano (2005) el aprendizaje es la capacidad para adquirir nueva información. Este proceso requiere de la plasticidad sináptica, principalmente de la potenciación a largo plazo (LTP) entendida como un aumento duradero en la comunicación sináptica debido a la estimulación eléctrica de alta frecuencia. La LTP puede generarse en regiones hipocampales y en otras áreas cerebrales, pero la activación de los receptores NMDA es fundamental para iniciar este proceso (Carlson, 2012).

Ahora bien, la memoria es la capacidad para retener la información aprendida. Uno de los modelos explicativos de los sistemas de memoria es el propuesto por Luria (1979) quien define a la memoria como un sistema funcional complejo, activo por su carácter, que se despliega en el tiempo en una serie de pasos sucesivos y que implica una organización a diferentes niveles. El proceso de codificación se caracteriza por la inclusión del material registrado en un sistema de conexiones conceptuales; la conservación implica modificaciones al material ingresado provocando diferencias entre este y el que será evocado en fases posteriores y, finalmente, la evocación involucra un proceso de búsqueda selectiva, estrategia y comparación entre el resultado del proceso de búsqueda y el material original.

Asimismo, este proceso cognitivo puede dividirse en función del tiempo transcurrido para su almacenamiento en memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. La memoria a corto plazo permite la retención momentánea de información limitada durante segundos a minutos e implica el registro inicial a través de los receptores sensoriales realizado por la memoria sensorial. La memoria a largo plazo implica la retención durante periodos prolongados, incluso de forma permanente, de información ilimitada y, de acuerdo con Tirapu-Ustarrroz y Muñoz-Céspedes (2005) también puede clasificarse según su intencionalidad como en memoria implícita o no declarativa; caracterizada por el almacenamiento y recuperación no intencional de la información e incorpora: el *priming* definido como el efecto de facilitación de una respuesta a estímulos de cierta categoría generado por la presentación previa de diferentes elementos pertenecientes a la misma categoría; y la memoria de procedimientos encargada de las destrezas y habilidades aprendidas. Mientras que la peculiaridad de la memoria explícita o declarativa es su carácter voluntario y consciente tanto en el almacenamiento como en la recuperación; incluye la memoria semántica que se refiere a los conocimientos culturales, conceptos y símbolos, así como a las reglas para su manipulación; y la memoria episódica relacionada con sucesos de la vida personal, familiar y social asociados a un espacio y tiempo específico (Portellano, 2005).

En cuanto a la organización estructural de la memoria, el autor previamente mencionado señala que el área supramarginal y el giro angular del lóbulo parietal están involucrados en la memoria a corto plazo. La memoria a largo plazo no declarativa se asocia con los ganglios basales, el cerebelo, la amígdala y el neocórtex mientras que en la memoria a largo plazo declarativa de tipo semántica participa el lóbulo temporal medial y el lóbulo frontal izquierdo a diferencia del tipo episódico que involucra el lóbulo frontal derecho, el lóbulo temporal, el hipocampo y la corteza entorrinal.

2.3 Lenguaje

“El lenguaje es el resultado de una actividad nerviosa compleja que permite la comunicación interpersonal (transmisión de información) de estados psíquicos a través de la materialización de signos multimodales que simbolizan (representan) estos estados de acuerdo con una convención propia de una comunidad lingüística” (Lecours et al., 1979 en Peña-Casanova y Pérez, 1985, p. 4). El lenguaje como sistema funcional complejo involucra distintos componentes que interactúan para conseguir la función final de comunicación. La primera forma en que puede dividirse este proceso es en lenguaje impresivo encargado de la comprensión de significados y en lenguaje expresivo encargado de la base sensorio motriz que permite la articulación de las palabras (Tsvetkova, 1977).

Los mecanismos del lenguaje impresivo son cuatro: el oído fonológico involucrado en el análisis y síntesis de las características fonéticas que permiten la identificación de los sonidos del habla y se asocia con la actividad de la región posterior de la circunvolución superior del lóbulo temporal izquierdo. El segundo mecanismo es el volumen de percepción auditivo-verbal que participa en el mantenimiento de los elementos o palabras que componen una oración e involucra la activación de regiones del giro temporal medial del hemisferio izquierdo. La comprensión de estructuras lógico-gramaticales complejas es el tercer mecanismo y se encarga de la síntesis simultánea de los elementos para entender el significado y sentido de estos según su ubicación en la oración; participan regiones temporo-parieto-occipitales del hemisferio izquierdo. Finalmente el subtexto o sentido profundo involucra regiones prefrontales dorsolaterales y se encarga del análisis activo para decodificar el significado de frases complejas y el doble sentido de una secuencia narrativa (Luria 1979 en Luria, 2015).

En cuanto al lenguaje expresivo, se pueden distinguir tres componentes: el motivo de la expresión se relaciona con la iniciativa e intención comunicativa e involucra regiones frontales mediales. El factor cinestésico se asocia con la recepción de información sensorial del músculo bucofonatorio y requiere la activación de regiones parietales inferiores. Finalmente el factor cinético-secuencial se encarga de la programación y generación de los movimientos necesarios para emitir palabras y participa la tercera circunvolución frontal del hemisferio izquierdo. Asimismo, existe la clasificación sobre los tipos de lenguaje expresivo y estos son: automático repetición, denominación y espontáneo.

2.4 Habilidades perceptuales-motoras

El conocimiento perceptivo del entorno inicia con la recepción de estímulos que pueden ser visuales, auditivos, táctiles, gustativos, olfativos o espaciales. La información proveniente de cada uno de ellos se registra en órganos sensoriales específicos y posteriormente se codifica en núcleos talámicos y áreas primarias de la corteza cerebral según la modalidad sensorial. El proceso de reconocimiento requiere la integración de los estímulos que en principio se presentan de forma fragmentada; este proceso conlleva la identificación o categorización perceptual entendida como la elaboración de información sensorial para discriminar y reconocer patrones complejos, lo cual involucra la activación de áreas secundarias de la corteza cerebral y la asociación o categorización semántica que permite relacionar los datos discriminados con imágenes almacenadas en los sistemas de memoria para atribuirle significado (Portellano, 2005).

Ahora bien, a las acciones motoras coordinadas y realizadas de forma voluntaria para conseguir un fin se les denomina praxias. Estas involucran distintos procesos, específicamente la recepción del programa de información sensorial, la planeación de los programas motores y posteriormente su ejecución. Asimismo, en la realización de movimientos complejos

previamente aprendidos se pueden identificar dos componentes: el sistema conceptual implicado en el conocimiento del objeto, de su función y modo de utilización, lo cual permite la planeación del programa motor e involucra principalmente regiones del lóbulo parietal caudal y la unión parieto-temporal del hemisferio izquierdo. El segundo componente es el sistema de producción encargado de almacenar y realizar la representación sensoriomotriz para ejecutar el programa motor, participa principalmente el lóbulo parietal inferior del hemisferio izquierdo y el área motora suplementaria (Portellano, 2005).

2.5 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas se definen como “procesos que asocian ideas, movimientos y acciones simples y los orientan a la resolución de conductas complejas” (Luria, 1979 en Tirapu-Ustárriz, et al., 2008, p. 222). Asimismo Lezak, pionero en asignar el término, define este proceso como las capacidades mentales esenciales para realizar una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente.

Respecto al correlato neuroanatómico, se asocia el circuito ventromedial con el procesamiento de señales emocionales que influyen en las decisiones tomadas de acuerdo con el juicio social y ético mientras que el circuito dorsolateral se relaciona con funciones puramente cognitivas como la memoria de trabajo definida como un sistema de mantenimiento y manipulación temporal de la información. Además, el control inhibitorio regula diversos procesos realizados dentro y fuera de la corteza prefrontal, entre ellos la conducta y la atención, retrasando la tendencia a generar respuestas impulsivas; este proceso cognitivo se relaciona principalmente con la corteza orbitofrontal (Tirapu-Ustárriz et al., 2008; Portellano, 2005; Flores-Lázaro, 2006).

Método

Justificación

En el 2007 Dalmau et al. describieron por primera vez la encefalitis anti-NMDAR. Las y los pacientes con esta enfermedad desarrollan un síndrome neuropsiquiátrico complejo, los síntomas dependen del nivel de inflamación encefálica y conforme aumenta el tiempo los síntomas psiquiátricos y neurológicos mejoran, pero se mantienen las alteraciones en el comportamiento y la cognición. Finke et al. (2012) mostraron alteraciones cognitivas persistentes alrededor de 43 meses después del inicio de la enfermedad, principalmente en la memoria y las funciones ejecutivas, en ocho de nueve pacientes evaluados. Asimismo, Mckeon et al. (2017) realizaron una revisión sistemática con 44 estudios, abarcando un total de 109 pacientes que padecieron encefalitis anti-NMDAR. Sus resultados mostraron que, aunque los pacientes recibieron tratamiento médico y mejoraron funcionalmente, más del 75% presentó alteraciones cognitivas en la etapa aguda, subaguda y en la fase de recuperación a largo plazo y, sin importar el momento de evaluación, la memoria episódica y las funciones ejecutivas fueron las principales funciones cognitivas afectadas. A pesar de que el déficit cognitivo es la causa más frecuente de discapacidad en este tipo de encefalitis autoinmune, las investigaciones son escasas, la mayoría de los estudios son transversales y se desconoce la evolución del desempeño cognitivo a lo largo de esta enfermedad. Por ello, esta investigación busca evaluar el desempeño cognitivo en diferentes etapas del padecimiento, lo cual permitirá ampliar la descripción y el tiempo de evolución de diversos dominios cognitivos para aumentar las aportaciones neuropsicológicas en pacientes con encefalitis anti-NMDAR y posteriormente guiar el diseño de programas de rehabilitación específicos.

Planteamiento del problema

Los estudios enfocados en caracterizar los signos y síntomas clínicos iniciales de la encefalitis anti-NMDAR permiten reconocerla con mayor facilidad; por lo tanto, es posible diagnosticarla con precisión y tratarla de manera efectiva en un número creciente de individuos; sin embargo, el impacto neuropsicológico de este padecimiento es menos conocido (Graus et al., 2016; Luna-Lario et al., 2016). Por ejemplo, Luna-Lario et al. (2016) concluyen, en su revisión sobre las aportaciones de la neuropsicología a la encefalitis anti-NMDAR, que la mayoría de los estudios describen las alteraciones cognitivas de forma vaga, sin detallar las medidas neuropsicológicas utilizadas o empleando pruebas poco específicas. Además, las descripciones existentes sobre las alteraciones cognitivas desde la fase aguda, post-aguda y crónica son escasas y, en su mayoría, reportan estudios de caso o realizan mediciones con un solo momento.

Pregunta de investigación

¿Qué diferencias significativas presenta el desempeño cognitivo de las y los pacientes con encefalitis anti-NMDAR a los 4, 8 y 12 meses después del egreso hospitalario?

Hipótesis

H1. El desempeño cognitivo de las y los pacientes con encefalitis anti-NMDAR mejorará gradualmente en cada evaluación.

Objetivo

Identificar las diferencias significativas en el desempeño cognitivo al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Objetivos específicos

Describir y comparar el desempeño en atención compleja al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Describir y comparar el desempeño en aprendizaje al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Describir y comparar el desempeño en la memoria verbal y visual al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Describir y comparar el desempeño en la vertiente expresiva e impresiva del lenguaje al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Describir y comparar el desempeño en habilidades perceptuales-motoras al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Describir y comparar el desempeño en función ejecutiva: inhibición cognitiva y memoria de trabajo al egreso hospitalario y a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento.

Método

Variable	Definición		Nivel de medición	Instrumento
	Conceptual	Operacional		
Momento de evaluación cognitiva	Lapso esperado para aplicar los instrumentos neuropsicológicos	Latencia medida en meses	Ordinal	-

Atención compleja	Proceso de selección y activación de los procesos cognitivos sobre los estímulos de interés	Cantidad de dígitos repetidos en orden directo	Escalar	Retención de dígitos en orden directo WAIS-IV
Aprendizaje	Proceso de adquisición de nueva información	Cantidad de palabras repetidas	Escalar	Lista de aprendizaje TAVEC y Artiola
Memoria verbal espontánea a corto plazo	Proceso de retención momentánea, durante segundos a minutos, de información verbal limitada	Cantidad de elementos de información aprendidos inmediatamente después de la interferencia	Escalar	Lista de recuerdo libre a corto plazo TAVEC y Artiola
Memoria verbal claves a corto plazo	Facilitación del proceso de retención momentánea, durante segundos a minutos, de información verbal limitada	Cantidad de elementos de información aprendidos inmediatamente después de la interferencia	Escalar	Lista de recuerdo con claves semánticas a corto plazo TAVEC y Artiola
Memoria verbal espontánea a largo plazo	Proceso de retención durante periodos prolongados de información verbal ilimitada	Cantidad de elementos de información aprendidos después de transcurrir 20 minutos	Escalar	Lista de recuerdo libre a largo plazo TAVEC y Artiola
Memoria verbal claves a largo plazo	Facilitación del proceso de retención durante periodos prolongados de información verbal ilimitada	Cantidad de elementos de información aprendidos después de transcurrir 20 minutos	Escalar	Lista de recuerdo con claves semánticas a largo plazo TAVEC y Artiola

Memoria visual a corto plazo	Proceso de retención momentánea, durante segundos a minutos, de información visual limitada	Cantidad de elementos reproducidos de un dibujo geométrico complejo inmediatamente después de retirar el modelo	Escarlar	Figura Compleja de Rey-Osterrieth y Figura Compleja de Taylor
Memoria visual a largo plazo	Proceso de retención durante periodos prolongados de información visual ilimitada	Cantidad de elementos reproducidos de un dibujo geométrico complejo 20 minutos después de retirar el modelo	Escarlar	Figura Compleja de Rey-Osterrieth y Figura Compleja de Taylor
Lenguaje expresivo	Proceso encargado de la comunicación mediante la articulación de palabras	Cantidad de oraciones formuladas considerando seis datos centrales	Escarlar	Descripción lámina Test Barcelona Revisado
Lenguaje impresivo	Proceso encargado de la comprensión de significados	Cantidad de instrucciones realizadas sin error	Escarlar	Token Test
Habilidades perceptuales-motoras	Proceso de integración y reconocimiento de los estímulos más la ejecución voluntaria de un acto motor coordinado	Cantidad de elementos copiados de un dibujo geométrico complejo	Escarlar	Figura Compleja de Rey-Osterrieth y Figura Compleja de Taylor
Función ejecutiva:	Proceso encargado de suprimir la respuesta	Cantidad de respuestas	Escarlar	Stroop Test de Colores y Palabras

inhibición cognitiva	dominante o automática y ejecutar una respuesta alterna	correctas, durante 45 segundos, al decir la tinta con la que está escrita la palabra		
Función ejecutiva: memoria de trabajo	Proceso de mantenimiento y manipulación de la información durante el tiempo que dura la tarea	Cantidad de dígitos repetidos en orden inverso	Escalar	Retención de dígitos en orden inverso WAIS-IV

Nota: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV (WAIS-IV), Test de Aprendizaje Verbal Española-Complutense (TAVEC).

Muestra

La población reclutada fue de 55 pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR probable o definitiva, detectados durante el periodo de agosto 2017 a diciembre 2020 en el área de neurología y psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de la Ciudad de México (INNNMVS).

La muestra final se conformó por 20 pacientes al egreso hospitalario, 18 pacientes a los 4 meses de seguimiento, 20 pacientes a los 8 meses de seguimiento y 14 pacientes a los 12 meses de seguimiento. Las y los pacientes se seleccionaron con base en los criterios de inclusión, primordialmente tener diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR definitiva.

Selección de la muestra. Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de inclusión

- Edad de 15 a 50 años.
- Presencia de un primer cuadro de los síntomas clínicos.
- Encefalitis anti-NMDAR definitiva.
- Recibir primera o segunda línea de inmunoterapia.
- Evaluación correspondiente al egreso hospitalario y al seguimiento de 4, 8 y 12 meses.

- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Presencia del cuadro clínico mejor explicado por una patología distinta a la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR.
- Antecedentes de trastornos psiquiátricos o deterioro cognitivo asociado a otras causas: trauma, discapacidad intelectual, meningitis crónica, tumores, deficiencias nutricionales, entre otros.
- Tener un segundo cuadro (recaída).

Criterios de eliminación

- Evaluación inconclusa.
- Falta de seguimiento en el INNNMVS.
- Fallecimiento.

Tipo de estudio

Investigación cuantitativa, descriptiva con alcance prospectivo.

Diseño de investigación

Diseño no experimental, longitudinal de panel.

Instrumentos

Retención de dígitos en orden directo WAIS-IV. Es una subprueba de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV (WAIS-IV), instrumento diseñado para evaluar la capacidad cognitiva en personas con edades de 16 a 90 años 11 meses. En retención de dígitos en orden directo, la persona escucha una secuencia de números y los repite en el mismo orden; está conformada por ocho reactivos, cada uno con dos ensayos, el primer reactivo es una secuencia de

dos elementos y el último de nueve elementos. Se concede 1 punto por cada ensayo repetido correctamente, la puntuación máxima es 16. Esta subprueba se utiliza comúnmente para evaluar atención compleja, específicamente el volumen atencional que equivale al máximo de elementos repetidos correctamente (Wechsler, 2008).

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). Es un instrumento diseñado para evaluar las habilidades de aprendizaje y memoria y, de acuerdo con la revisión de la bibliografía realizada por Luna-Lario et al. (2016), debe ser una prueba de primera elección al evaluar la memoria en pacientes con encefalitis anti-NMDAR. Está compuesto por tres listas: aprendizaje, interferencia y reconocimiento. Tanto la lista de aprendizaje como la de interferencia tienen dieciséis palabras pertenecientes a cuatro categorías (especies, prendas de vestir, utensilios de cocina y herramientas). La lista de aprendizaje se repite cinco veces y en cada ensayo la persona debe mencionar el mayor número de palabras que recuerde. Al terminar el quinto ensayo de la lista de aprendizaje se presenta una sola vez la lista de interferencia y la persona debe decir todas las palabras que recuerde. Enseguida, se evalúa la memoria a corto plazo de forma espontánea pidiéndole al sujeto que evoque todas las palabras que recuerde de la lista de aprendizaje; a continuación, la evaluadora menciona cada categoría semántica y solicita a la persona que diga todas las palabras que recuerde de cada categoría, lo que permite evaluar memoria a corto plazo con claves semánticas. Después de un lapso de 20 minutos, se evalúa memoria a largo plazo espontánea, pidiéndole al sujeto que evoque el mayor número de palabras de la lista de aprendizaje y luego se realiza la evocación a largo plazo con claves, proporcionándole las categorías semánticas. Finalmente, se lee la lista de reconocimiento y el sujeto debe indicar cuáles palabras pertenecen a la lista de aprendizaje.

En todas las ejecuciones relacionadas con la lista de aprendizaje y la lista de interferencia, cada palabra se califica como correcta si está presente en la lista correspondiente, como intrusión si no forma parte de la lista, o como perseveración si el sujeto repite más de una vez la palabra y no es consciente de ello. En la lista de reconocimiento se calcula el índice de discriminabilidad considerando las respuestas correctas, omisiones y falsos positivos. La puntuación máxima de respuestas correctas en la lista de aprendizaje es 80 y, en cada una de las listas de palabras que evalúan memoria a corto y largo plazo, tanto de forma espontánea como con claves semánticas, la puntuación máxima es 16 (Benedet y Alexandre, 1998).

Aprendizaje de Palabras. Es un instrumento diseñado para evaluar las habilidades de aprendizaje y memoria. Consta de una lista de aprendizaje con dieciséis palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas: animales, familiares, muebles y partes del cuerpo. La lista de aprendizaje se repite cinco veces y en cada ensayo la persona debe mencionar el mayor número de palabras que recuerde. Al terminar el quinto ensayo de la lista de aprendizaje se presenta una sola vez la lista de interferencia y la persona debe decir todas las palabras que recuerde. Enseguida se evalúa la memoria a corto plazo de forma espontánea pidiéndole al sujeto que evoque todas las palabras que recuerde de la lista de aprendizaje; a continuación la evaluadora menciona cada categoría semántica y solicita a la persona que diga todas las palabras que recuerde de cada categoría, esto permite evaluar memoria a corto plazo con claves semánticas. Después de un lapso de 20 minutos se evalúa memoria a largo plazo espontánea pidiéndole al sujeto que evoque el mayor número de palabras de la lista de aprendizaje y luego se realiza la evocación a largo plazo con claves proporcionándole las categorías semánticas. Finalmente, se lee la lista de reconocimiento y el sujeto debe indicar cuáles palabras pertenecen a la lista de aprendizaje. En todas las ejecuciones relacionadas con la lista de aprendizaje y la lista de

interferencia, cada palabra se califica como correcta si está presente en la lista correspondiente, como intrusión si no forma parte de la lista o como perseveración si el sujeto repite más de una vez la palabra y no es consciente de ello. En la lista de reconocimiento se calcula el índice de discriminabilidad considerando las respuestas correctas, omisiones y falsos positivos. La puntuación máxima de respuestas correctas en la lista de aprendizaje es 80 y en cada una de las listas de palabras que evalúan memoria a corto y largo plazo de forma tanto espontánea, como con claves semánticas, siendo 16 la puntuación máxima (Artiola et al., 1999).

Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Es una prueba que consta de dos fases: en la primera, se le solicita a la persona que copie una figura, lo más parecido posible, poniendo atención tanto a las proporciones como a los detalles y, al finalizar su copia, se retiran ambas figuras, la realizada por el evaluado y la figura modelo. Después de una pausa menor a 3 minutos, se continúa con la segunda fase que consiste en reproducir de memoria la figura copiada. Observando la manera en que la persona copia la figura se obtiene información sobre la percepción y al reproducir la figura sin mirar el dibujo se conoce sobre la memoria visual. Cada unidad que conforma la figura se puntúa bajo los mismos criterios: se conceden 2 puntos si la localización y precisión son correctas, 1 punto si solo uno de estos dos criterios es correcto, 0.5 si la ubicación es incorrecta y la precisión mala aunque reconocible, 0 puntos si la localización y la precisión son incorrectas. La puntuación máxima es 36 (Rey, 1999). Adicionalmente, se solicitó la reproducción de la figura después de transcurrir 20 minutos para observar la evocación a largo plazo, tal como se reporta en la aplicación del Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2012).

Figura Compleja de Taylor. Es un instrumento usado como alternativa a la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, permite evaluar habilidades perceptivo-motoras y memoria visual. En la primera fase se le solicita a la persona que copie una figura, lo más parecido posible, poniendo atención

tanto a las proporciones como a los detalles y, al finalizar su copia, se retiran ambas figuras, la realizada por el evaluado y la figura modelo. Después de una pausa menor a 3 minutos, se continúa con la segunda fase que consiste en reproducir de memoria la figura copiada. Cada unidad que conforma la figura se puntúa bajo los mismos criterios: se conceden 2 puntos si la localización y precisión son correctas, 1 punto si solo uno de estos dos criterios es correcto, 0.5 si la ubicación es incorrecta y la precisión mala aunque reconocible, 0 puntos si la localización es incorrecta y la precisión es irreconocible. La puntuación máxima es 36 (Galindo et al., 2010). Adicionalmente, se solicitó la reproducción de la figura después de transcurrir 20 minutos para observar la evocación a largo plazo, tal como se reporta en la aplicación del Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky et al., 2012).

Descripción lámina Test Barcelona Revisado. Es un ejercicio que forma parte de la subprueba de lenguaje espontáneo del Test Barcelona Revisado. Consiste en mostrarle a la persona una lámina que contiene seis datos centrales: la niña agarrando un libro, la niña arriba de un banco, el señor mirando por la ventana, la señora leyendo un libro, el gato persiguiendo a un ratón y el gato tirando la lámpara. Se le pregunta al sujeto ¿qué está sucediendo?, y únicamente se interviene para animarlo a decir respuestas más elaboradas. Se concede 1 punto por cada dato central mencionado, la puntuación máxima es 6. Esta subprueba permite evaluar lenguaje expresivo, específicamente lenguaje espontáneo (Peña-Casanova, 2005).

Token Test. Es una prueba que evalúa lenguaje comprensivo. Consta de 20 fichas, específicamente cuadrados y círculos tanto grandes como pequeños y de cinco colores distintos: amarillo, rojo, verde, negro y blanco. La persona debe seguir las órdenes verbales que proporciona la evaluadora, estas se dividen en seis partes que progresivamente aumentan la dificultad ya que requieren que el sujeto comprenda elementos complejos del lenguaje. En las

primeras cuatro partes se concede 1 punto si la persona sigue correctamente la orden en el primer intento, 0.5 si lo realiza en el segundo y 0 puntos si la ejecución es incorrecta o el paciente no emite una respuesta; por el contrario, en la cuarta y quinta parte de la prueba solo puede darse una vez la orden, por lo tanto se concede 1 punto si lo realiza correctamente y 0 si es incorrecto o no hay respuesta. La puntuación máxima es 36 y la puntuación final permite categorizar el desempeño del sujeto como normal, leve, moderado, severo y muy severo (De Renzi y Faglioni, 1978).

Stroop Test de Colores y Palabras. Es un instrumento que permite evaluar funciones ejecutivas, principalmente flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento e inhibición de respuestas automáticas. Está formado por una lista de palabras con el nombre de tres colores: rojo, verde y azul escritos en tinta negra; otra lista con filas de “X” impresas en los colores antes mencionados y una última lista con nombres de colores que están impresos en un color que no corresponde con la palabra escrita. El sujeto debe leer en voz alta las palabras escritas en la primera lista, después mencionar el color de las “X” en la segunda lista y finalmente, en la tercera lista, decir el color de la tinta con la que está escrita la palabra. En cada una de las listas se proporcionan 45 segundos y se le pide al evaluado que lo realice en voz alta y tan rápidamente como le sea posible. Se concede 1 punto por cada elemento mencionado correctamente (nombre del color escrito en tinta negra, color de la letra “X” y tinta con la que está escrita el nombre del color). Se obtiene un puntaje de interferencia que permite estimar la capacidad del sujeto para inhibir el estímulo principal (nombre del color) y mencionar el estímulo secundario; es decir, el color de la tinta con la que está escrita la palabra; cuanto mayor es la puntuación resultante del evaluado, menor susceptibilidad a interferencia (Golden, 1999; Portellano, 2005).

Retención de dígitos en orden inverso WAIS-IV. Es una subprueba de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV (WAIS-IV), instrumento diseñado para evaluar la capacidad cognitiva en personas con edades de 16 a 90 años 11 meses. En retención de dígitos en orden inverso, la persona escucha una secuencia de números y los repite en orden inverso; está conformada por ocho reactivos, cada uno con dos ensayos, el primer reactivo es una secuencia de dos elementos y el último de ocho elementos. Se concede 1 punto por cada ensayo repetido correctamente, la puntuación máxima es 16. Esta subprueba se utiliza comúnmente para evaluar funciones ejecutivas, específicamente memoria de trabajo (Wechsler, 2008).

Procedimiento de recolección de datos

1. Se identificó a las y los pacientes con diagnóstico probable o definitivo de encefalitis anti-NMDAR con apoyo de médicos residentes y adscritos del INNN.
2. Con apoyo de los mismos médicos y la historia clínica se corroboró que las y los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión.
3. Se informó a las y los pacientes y sus familiares las características y objetivos de la evaluación.
4. Se firmó el Consentimiento Informado.
5. Se realizó la evaluación cognitiva en el área de hospitalización de neurología o psiquiatría según la situación del paciente, siguiendo el orden de aplicación: lista de aprendizaje TAVEC o Artiola, lista de recuerdo libre a corto plazo TAVEC o Artiola, lista de recuerdo con claves semánticas a corto plazo TAVEC o Artiola, copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth o Figura Compleja de Taylor, memoria inmediata de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth o Figura Compleja de Taylor, Retención de dígitos en orden directo WAIS-IV, Retención de

dígitos en orden inverso WAIS-IV, Stroop Test de Colores y Palabras, lista de recuerdo libre a largo plazo TAVEC o Artiola, lista de recuerdo con claves semánticas a largo plazo TAVEC o Artiola, memoria diferida Figura Compleja de Rey-Osterrieth o Figura Compleja de Taylor, Token Test y Descripción lámina Test Barcelona Revisado.

6. Se programó la cita para el seguimiento a 4, 8 y 12 meses del egreso hospitalario.

7. Se realizó la evaluación cognitiva de 4, 8 y 12 meses en la Unidad de Cognición y Conducta del INNN siguiendo el mismo orden de aplicación de instrumentos.

Análisis estadísticos

Se presentan los estadísticos descriptivos, mediana y rango intercuartil (IQR), de las variables: atención compleja, aprendizaje, memoria verbal espontánea a corto plazo, memoria verbal claves a corto plazo, memoria verbal espontánea a largo plazo, memoria verbal claves a largo plazo, memoria visual a corto plazo, memoria visual a largo plazo, lenguaje impresivo, lenguaje expresivo, habilidades perceptuales-motrices, función ejecutiva: inhibición cognitiva y función ejecutiva: memoria de trabajo, en cada momento de evaluación (egreso, 4, 8 y 12 meses). Se realizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para contrastar si la distribución de las variables corresponden a una distribución normal. Con la finalidad de identificar las diferencias estadísticamente significativas del desempeño cognitivo entre los momentos de evaluación se realizó un análisis de la varianza por rangos de Friedman para muestras relacionadas. Como prueba post-hoc se realizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon considerando la corrección de significancia para múltiples comparaciones por Bonferroni. El nivel de significancia se estableció con un valor $p < .05$ con pruebas de dos colas. El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS versión 25.

Resultados

Muestra. Los hombres constituyeron el 55% y las mujeres el 45%. La media de edad fue 27 con una desviación estándar de 8.90; el valor mínimo del rango fue 15 y el máximo 45. La media de escolaridad fue de 12 con una desviación estándar de 2.81; el valor mínimo del rango fue 8 y el máximo 18. La media de tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento inmunomodulador fue de 24.7 días con una desviación estándar de 19.15; el valor mínimo del rango fue 1 y el máximo 62. La media de tiempo entre la admisión hospitalaria y la evaluación al egreso hospitalario fue de 40 días; el valor mínimo del rango fue 11 y el máximo 105.

Pruebas de normalidad. El 69% de las variables no cumplieron el criterio de normalidad. Se optó por el manejo estadístico de los datos a partir de pruebas inferenciales no paramétricas, acorde con los resultados de la prueba Shapiro-Wilk.

Análisis de la varianza por rangos de Friedman para muestras relacionadas.

Se presentan los resultados de la prueba de Friedman utilizada para identificar diferencias significativas entre los cuatro momentos de evaluación de cada dominio y, únicamente, los resultados significativos de la prueba de Wilcoxon para puntualizar los momentos entre los que se encontraban las diferencias.

Tabla 1

Pruebas inferenciales

Dominio	Prueba de Friedman		Comparaciones múltiples
	$X^2_{(3)}$	p	
Atención compleja	0.35	.950	-
Aprendizaje	7.73	.052	-
Memoria verbal espontánea a corto plazo	6.91	.075	-

Memoria verbal por claves a corto plazo	8.07	.044	-
Memoria verbal espontánea a largo plazo	8.55	.036	-
Memoria verbal por claves a largo plazo	10.28	.016	-
Memoria visual a corto plazo	20.67	.000*	Egreso < 12m ($T = 66.00, z = -2.94, p = .000$)
Memoria visual a largo plazo	19.39	.000*	Egreso < 12m ($T = 66.00, z = -2.94, p = .000$)
Lenguaje expresivo	4.44	.217	-
Lenguaje impresivo	1.56	.668	-
Habilidades perceptuales- motoras	7.78	.051	-
Función ejecutiva: inhibición cognitiva	8.01	.046*	Egreso < 8m ($T = 138.00, z = -2.91, p = .043$)
Función ejecutiva: memoria de trabajo	6.87	.076	-

Nota: se presentan únicamente las comparaciones múltiples con valor p significativo ($p < .05$)

Comparación entre los Momentos de Evaluación por Cada Variable

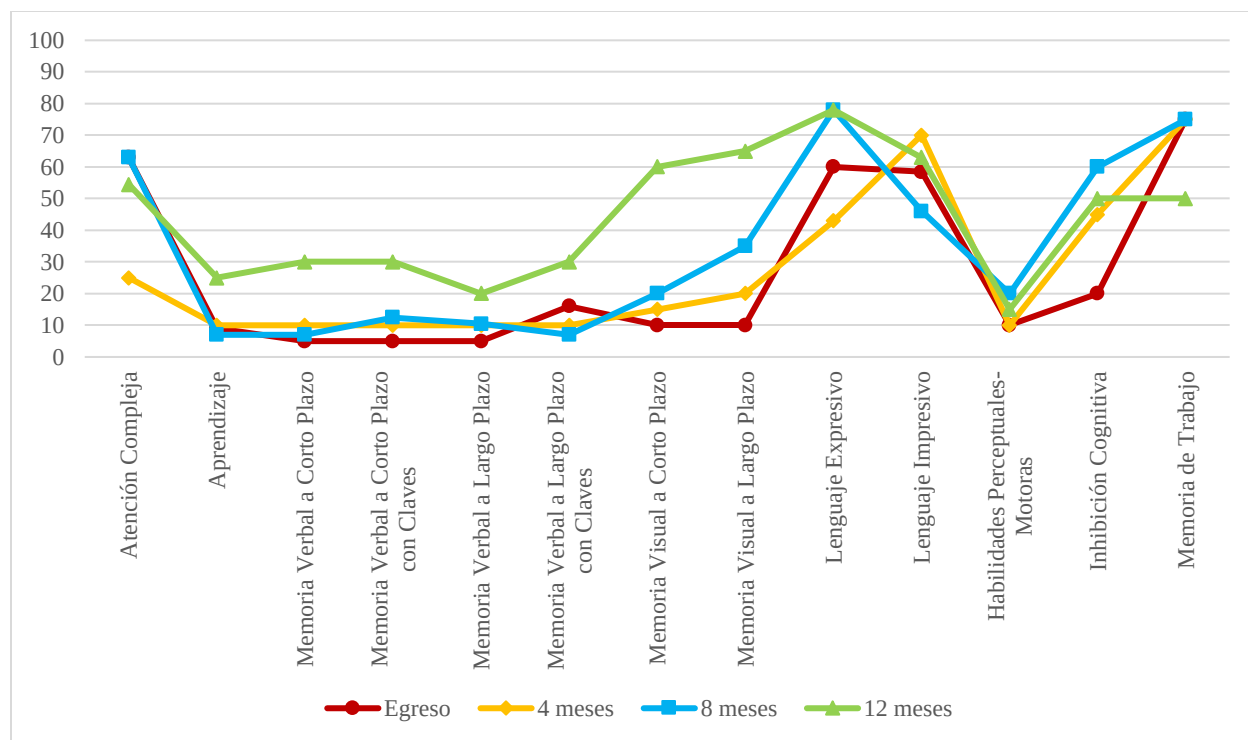


Figura 3. Evolución por dominio cognitivo en los cuatro momentos de evaluación. Percentil 50: promedio.

Atención compleja

En tanto a la Atención compleja (Figura 4), la prueba de Friedman no mostró diferencias significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12 meses ($X^2_{(3)} = 0.35$, $p = .950$). La mediana obtenida de las puntuaciones de las y los pacientes reflejó un desempeño normal en todos los momentos de evaluación, excepto a los 4 meses mostrando un desempeño debajo del promedio.

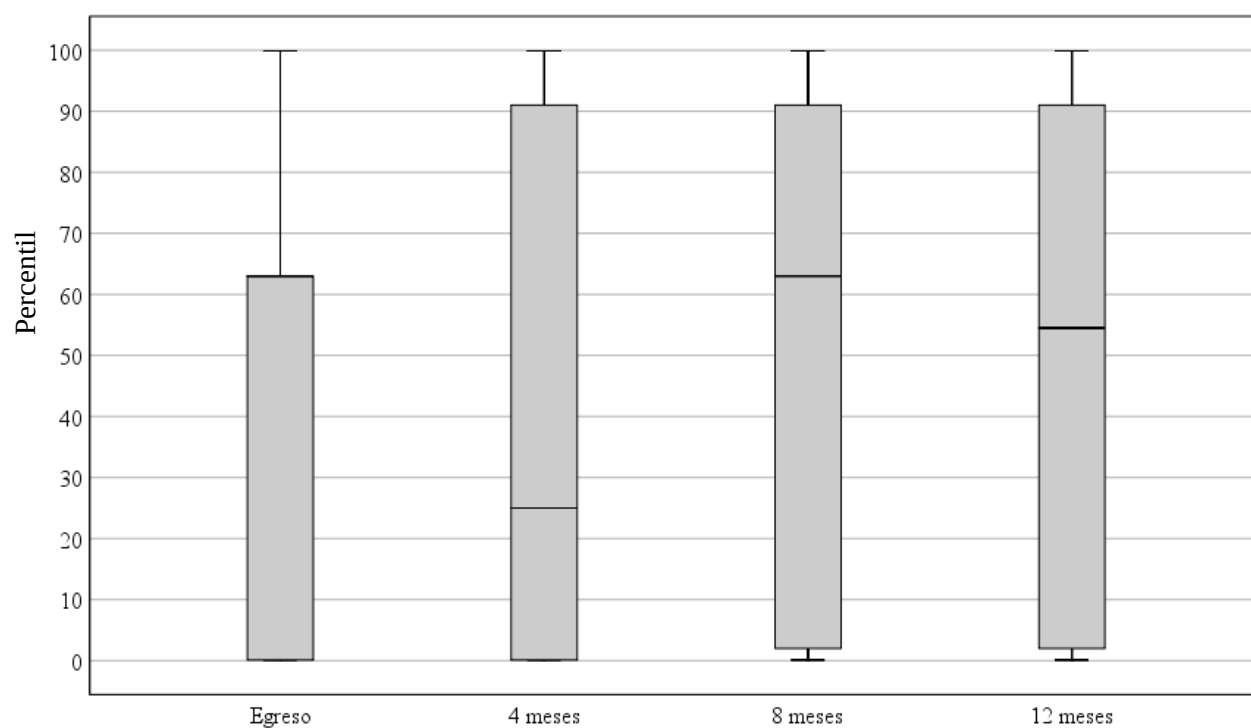


Figura 4. Atención compleja. Egreso ($Md = 63$, $IQR = 73.4$), 4 meses ($Md = 25$, $IQR = 93.1$), 8 meses ($Md = 63$, $IQR = 90$) y 12 meses ($Md = 54.5$, $IQR = 91.7$). Percentil 50: promedio.

Aprendizaje

En relación con el Aprendizaje (Figura 5), la prueba de Friedman no señaló diferencias estadísticamente significativas entre los momentos de evaluación ($X^2_{(3)} = 7.73$, $p = .052$).

Además, la mediana obtenida en los cuatro momentos de evaluación reveló un desempeño debajo del promedio; sin embargo, se observó una tendencia a la mejoría en el desempeño de las y los pacientes ya que la mediana al egreso fue 9 y en la última evaluación fue 25.

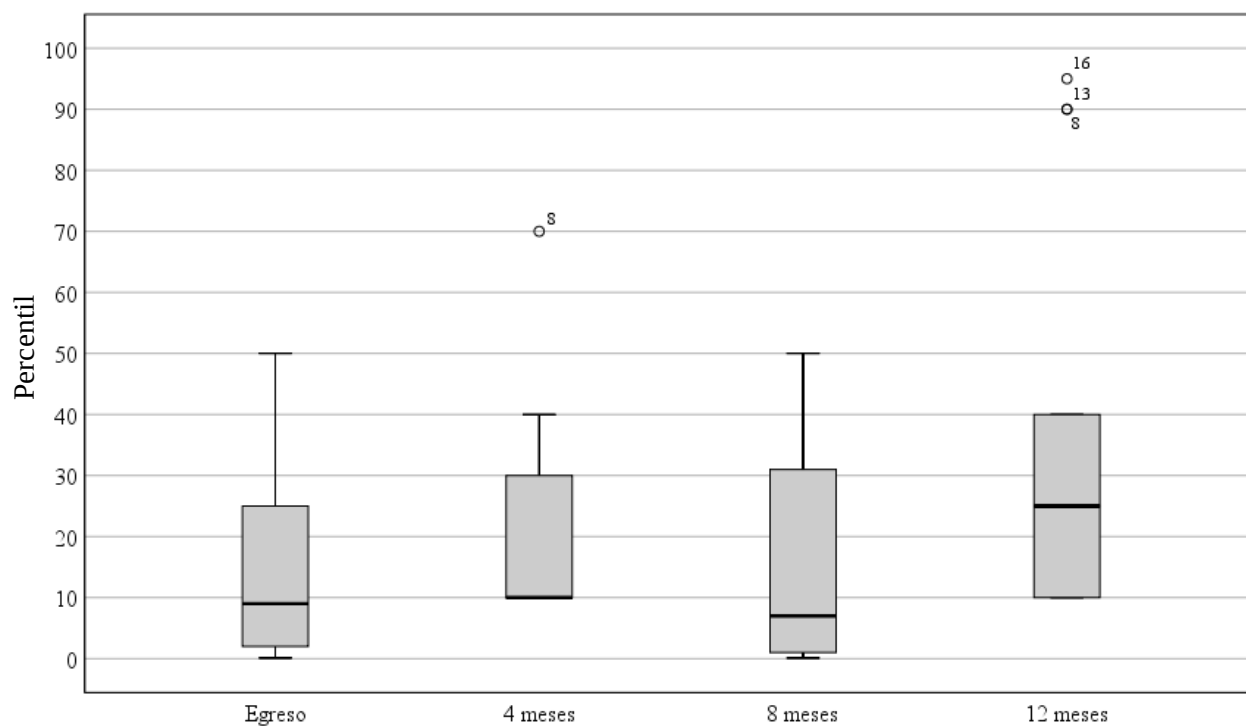


Figura 5. Aprendizaje. Egreso ($Md = 9$, $IQR = 23$), 4 meses ($Md = 10$, $IQR = 20$), 8 meses ($Md = 7$, $IQR = 33$) y 12 meses ($Md = 25$, $IQR = 42.5$). Percentil 50: promedio.

Memoria verbal espontánea a corto plazo

En cuanto a la Memoria verbal espontánea a corto plazo (Figura 6), la prueba de Friedman no detectó diferencias significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12 meses ($X^2_{(3)} = 6.91$, $p = .075$). La mediana obtenida en las primeras tres evaluaciones mostró un desempeño muy por debajo del promedio, pero en la última evaluación se reveló un desempeño dentro del promedio límite.

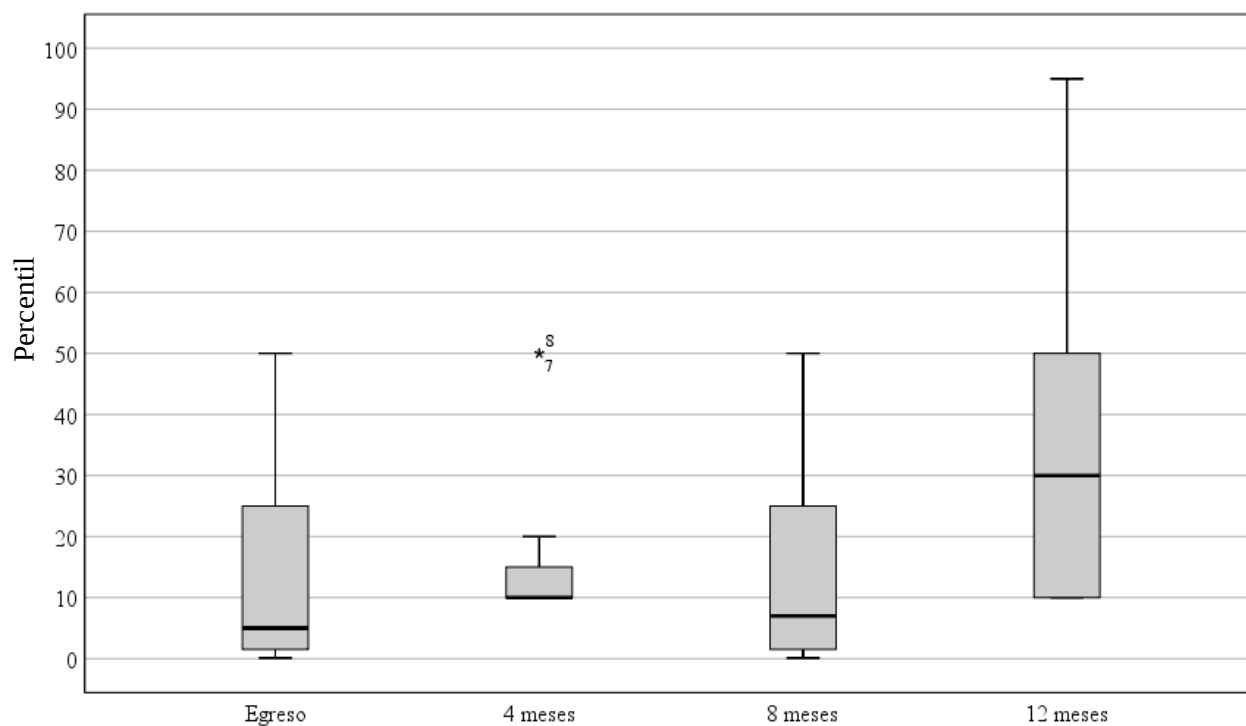


Figura 6. Memoria verbal espontánea a corto plazo. Egreso ($Md = 5$, $IQR = 24$), 4 meses ($Md = 10$, $IQR = 10$), 8 meses ($Md = 7$, $IQR = 23.8$) y 12 meses ($Md = 30$, $IQR = 45$). Percentil 50: promedio.

Memoria verbal por claves a corto plazo

Con respecto a la Memoria verbal por claves a corto plazo (Figura 7), la prueba de Friedman no indicó diferencias estadísticamente significativas entre los momentos de evaluación ($X^2_{(3)} = 8.07$, $p = .044$). La mediana obtenida en las primeras tres evaluaciones reflejó un desempeño muy por debajo del promedio, pero en la última evaluación se mostró un desempeño dentro del promedio límite.

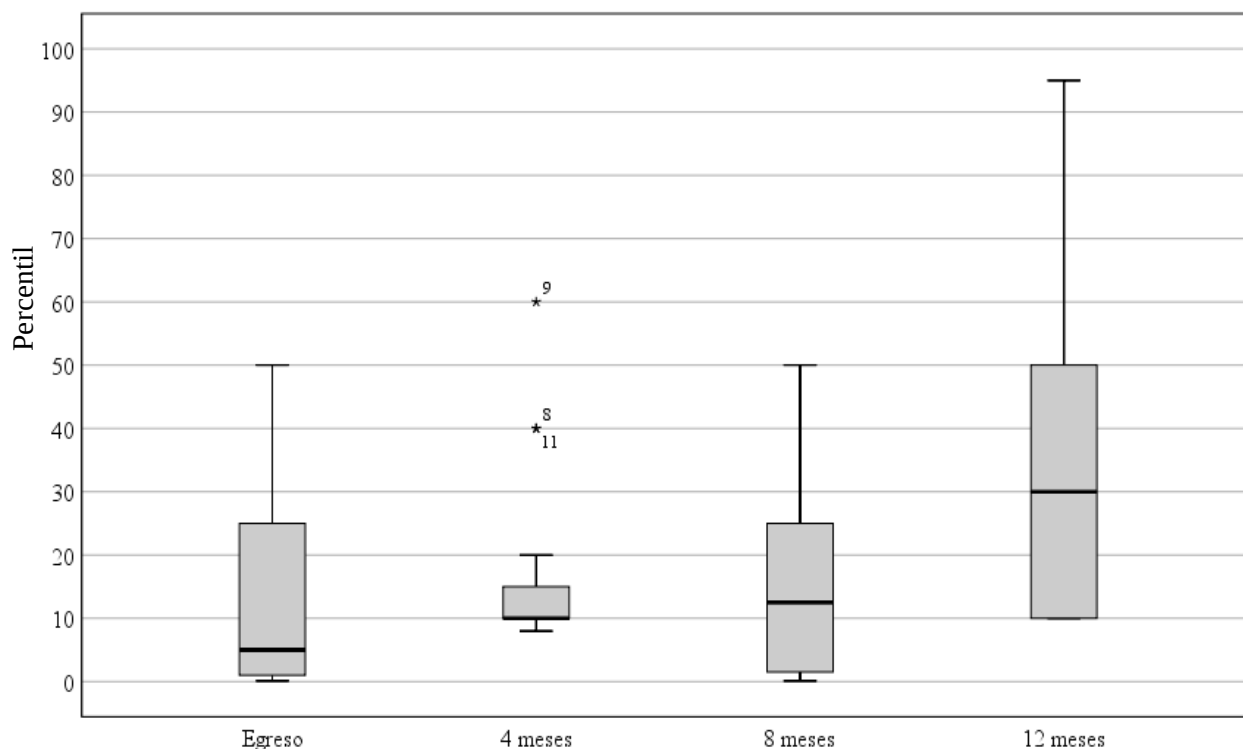


Figura 7. Memoria verbal por claves a corto plazo. Egreso ($Md = 5$, $IQR = 24$), 4 meses ($Md = 10$, $IQR = 7.5$), 8 meses ($Md = 12.5$, $IQR = 23.8$) y 12 meses ($Md = 30$, $IQR = 42.5$). Percentil 50: promedio.

Memoria verbal espontánea a largo plazo

En relación con la Memoria verbal espontánea a largo plazo (Figura 8), la prueba de Friedman no encontró diferencias significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12 meses ($X^2_{(3)} = 8.55$, $p = .036$). La mediana obtenida en las cuatro evaluaciones reveló un desempeño muy por debajo del promedio; sin embargo, se observó una tendencia a la mejoría ya que la mediana al egreso fue 5 y en la última evaluación fue 20.

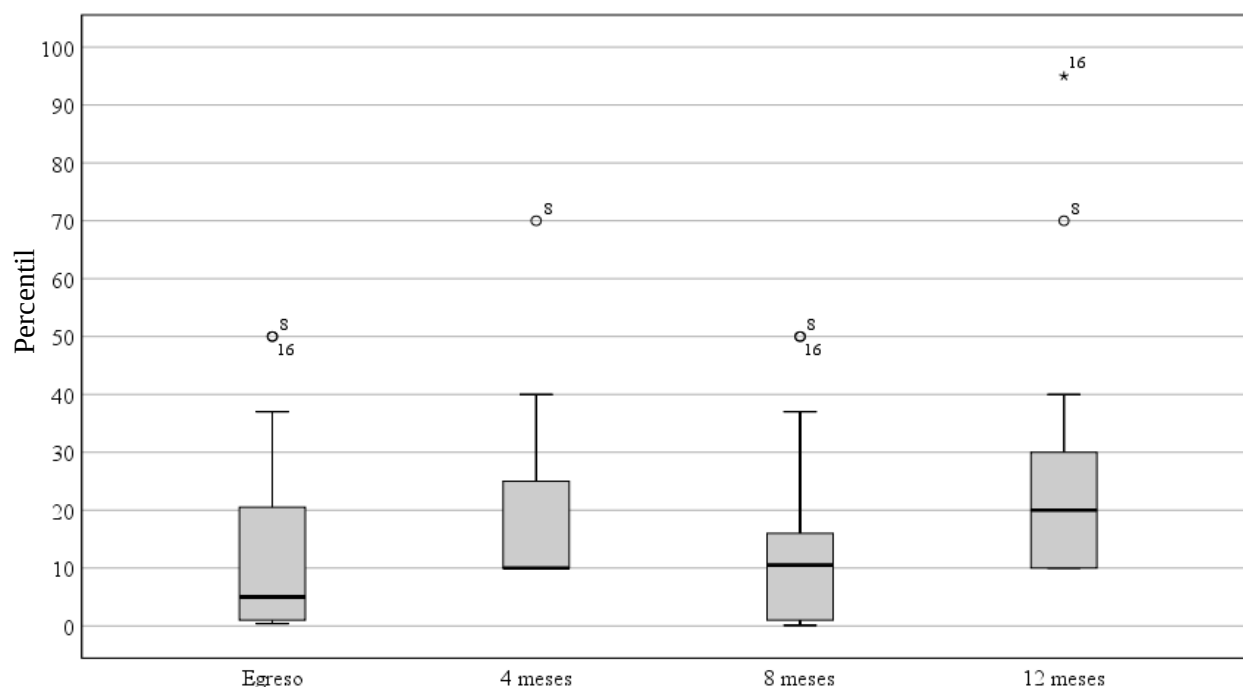


Figura 8. Memoria verbal espontánea a largo plazo. Egreso (Md = 5, IQR = 24), 4 meses (Md = 10, IQR = 17.5), 8 meses (Md = 10.5, IQR = 15) y 12 meses (Md = 20, IQR = 22.5). Percentil 50: promedio.

Memoria verbal por claves a largo plazo

Referente a la Memoria verbal por claves a largo plazo (Figura 9), la prueba de Friedman no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los momentos de evaluación ($X^2_{(3)} = 10.28, p = .016$). La mediana obtenida en las primeras tres evaluaciones reflejó un desempeño debajo del promedio, pero en la última evaluación se obtuvo un desempeño dentro del promedio límite.

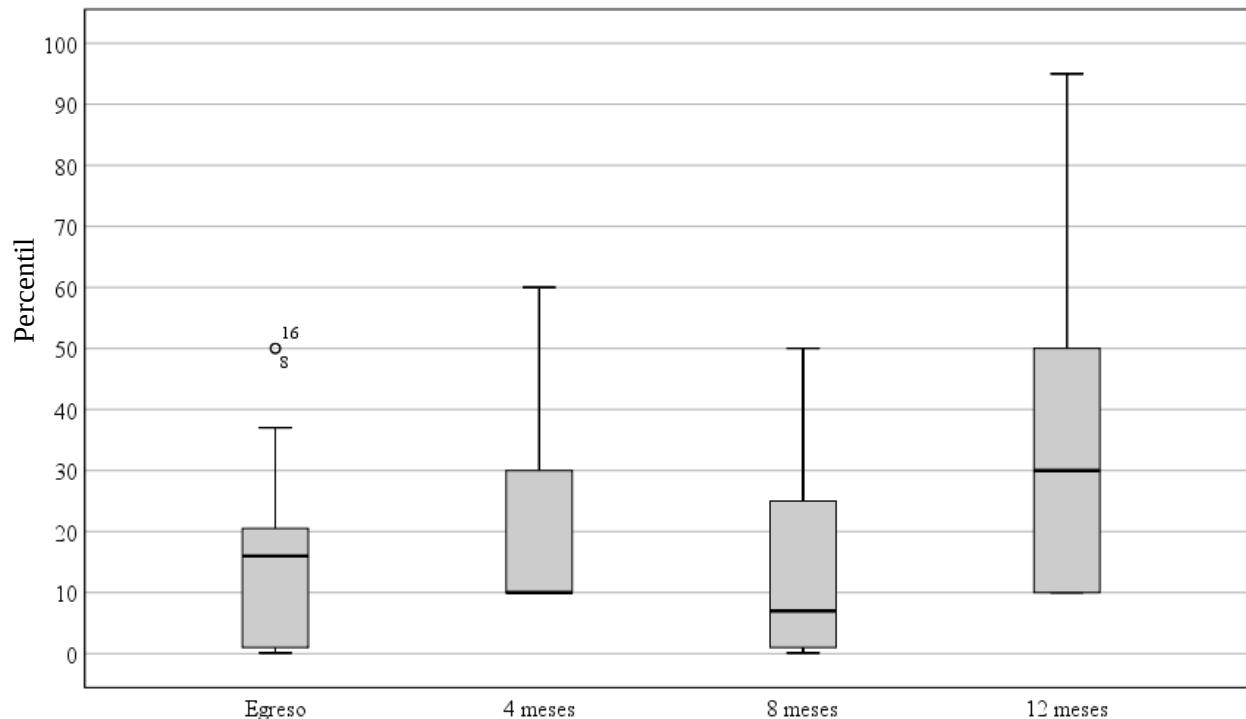


Figura 9. Memoria verbal por claves a largo plazo. Egreso ($Md = 16$, $IQR = 24$), 4 meses ($Md = 10$, $IQR = 20$), 8 meses ($Md = 7$, $IQR = 24$) y 12 meses ($Md = 30$, $IQR = 42.5$). Percentil 50: promedio.

Memoria visual a corto plazo

En tanto a la Memoria visual a corto plazo (Figura 10), la prueba de Friedman señaló diferencias significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12 meses ($X^2_{(3)} = 20.67$, $p = .000$).

Específicamente, la prueba post hoc de rangos con signo de Wilcoxon evidenció las diferencias significativas entre el egreso y los 12 meses ($T = 66.00$, $z = -2.94$, $p = .000$). La mediana obtenida en las primeras tres evaluaciones mostró un desempeño debajo del promedio, pero en la última evaluación se evidenció un desempeño dentro del promedio.

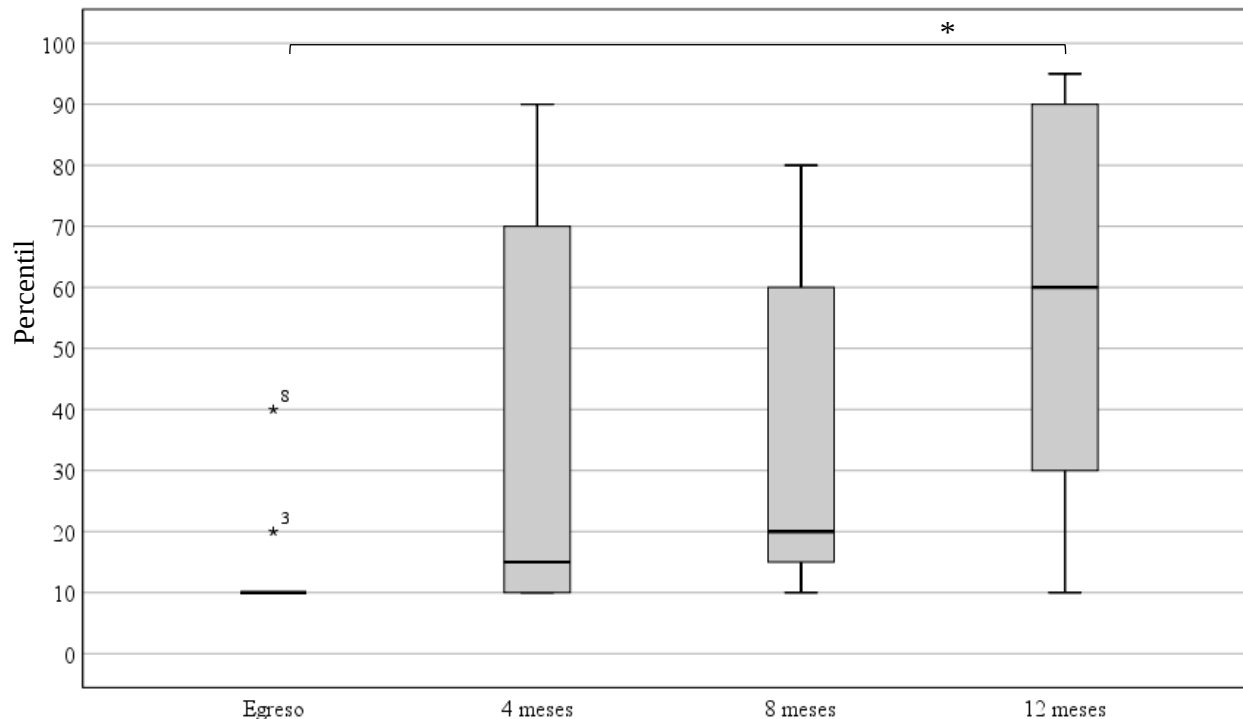


Figura 10. Memoria visual a corto plazo. Egreso ($Md = 10$, $IQR = .0$), 4 meses ($Md = 15$, $IQR = 60$), 8 meses ($Md = 20$, $IQR = 50$) y 12 meses ($Md = 60$, $IQR = 62.5$).

Percentil 50: promedio.

* $p < .008$

Memoria visual a largo plazo

Con respecto a la Memoria visual a largo plazo (Figura 11), la prueba de Friedman encontró diferencias estadísticamente significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12

meses ($X^2_{(3)} = 19.39$, $p = .000$). Puntualmente, la prueba post hoc de rangos con signo de

Wilcoxon señaló las diferencias entre el egreso y los 12 meses ($T = 66.00$, $z = -2.94$, $p = .000$).

La mediana obtenida al egreso y a los 4 meses reflejó un desempeño debajo del promedio, a los 8 meses mostró un desempeño promedio límite y en la última evaluación evidenció un desempeño normal.

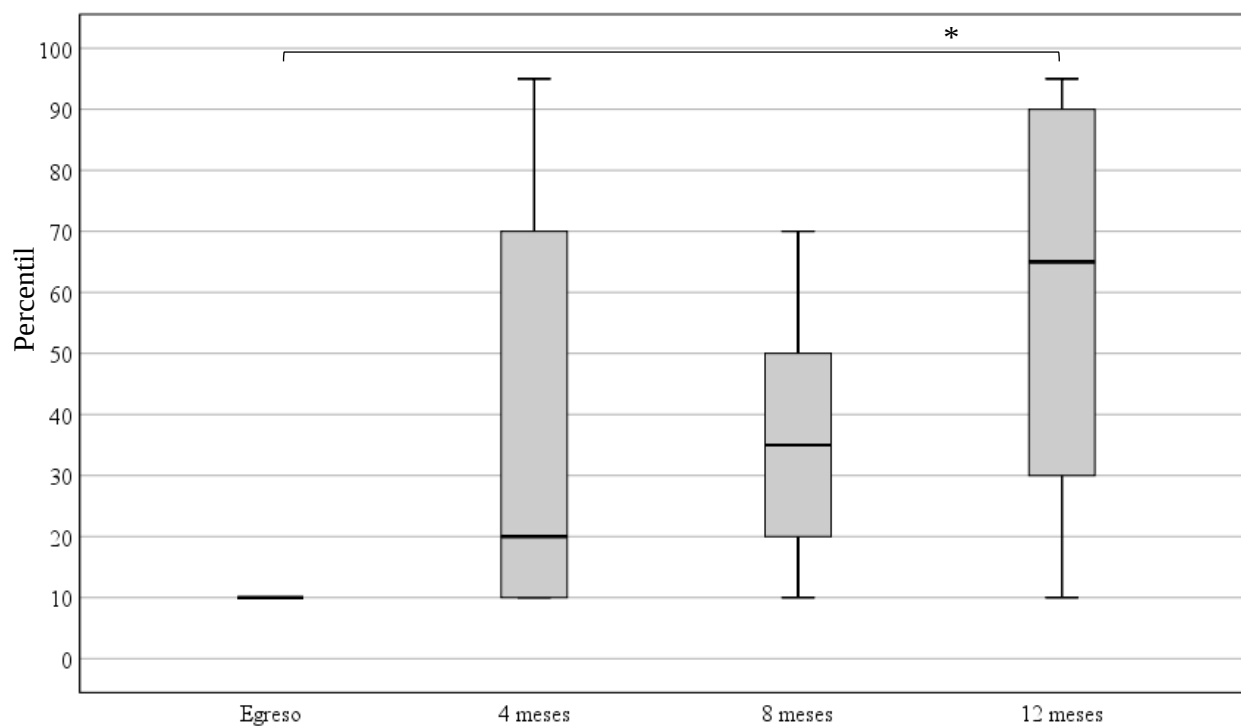


Figura 11. Memoria visual a largo plazo. Egreso ($Md = 10$, $IQR = .0$), 4 meses ($Md = 20$, $IQR = 60$), 8 meses ($Md = 35$, $IQR = 35$), 12 meses ($Md = 65$, $IQR = 60$).

Percentil 50: promedio.

* $p < .008$

Lenguaje expresivo

En relación con el Lenguaje expresivo (Figura 12), la prueba de Friedman indicó que no existieron diferencias significativas entre los momentos de evaluación ($X^2_{(3)} = 4.44$, $p = .217$). La mediana obtenida en los cuatro momentos de evaluación reflejó un desempeño normal.

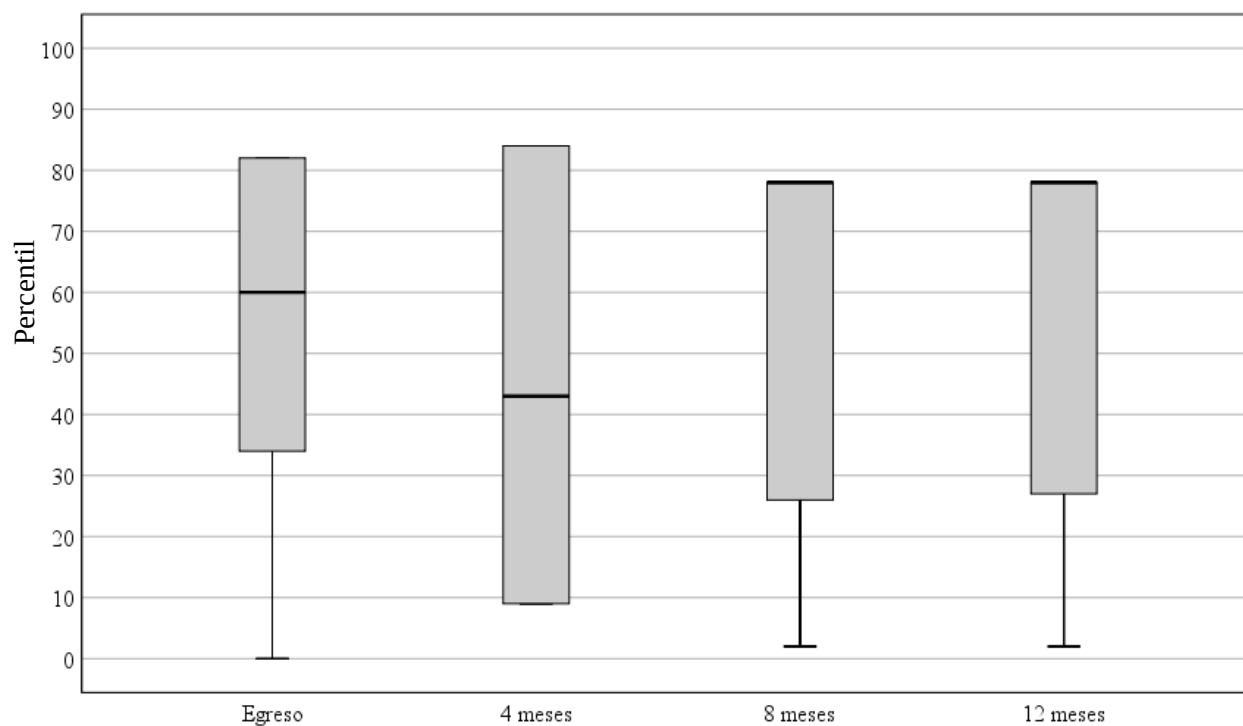


Figura 12. Lenguaje expresivo. Egreso ($Md = 60$, $IQR = 48$), 4 meses ($Md = 43$, $IQR = 75$), 8 meses ($Md = 78$, $IQR = 52$) y 12 meses ($Md = 78$, $IQR = 51$). Percentil 50: promedio.

Lenguaje impresivo

Referente al Lenguaje impresivo (Figura 13), la prueba de Friedman no detectó diferencias estadísticamente significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12 meses ($\chi^2_{(3)} = 1.56$, $p = .668$). La mediana obtenida en los cuatro momentos de evaluación mostró un desempeño normal.

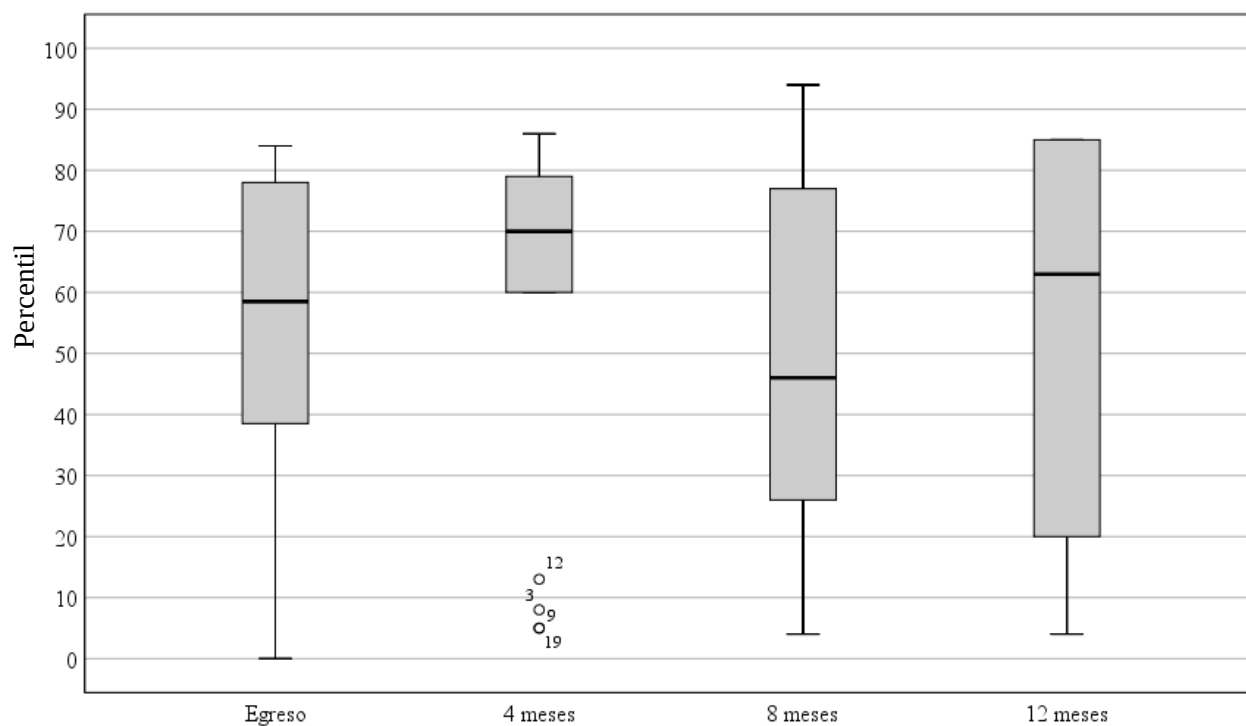


Figura 13. Lenguaje impresivo. Egreso ($Md = 58.5$, $IQR = 40.8$), 4 meses ($Md = 70$, $IQR = 46$), 8 meses ($Md = 46$, $IQR = 55$) y 12 meses ($Md = 63$, $IQR = 67.8$). Percentil 50: promedio.

Habilidades perceptuales-motoras

Por lo que refiere a las Habilidades perceptuales-motoras (Figura 14), la prueba de Friedman no señaló diferencias estadísticamente significativas entre los momentos de evaluación ($X^2_{(3)} = 7.78$, $p = .051$). Además, la mediana obtenida en los cuatro momentos de evaluación evidenció un desempeño debajo del promedio.

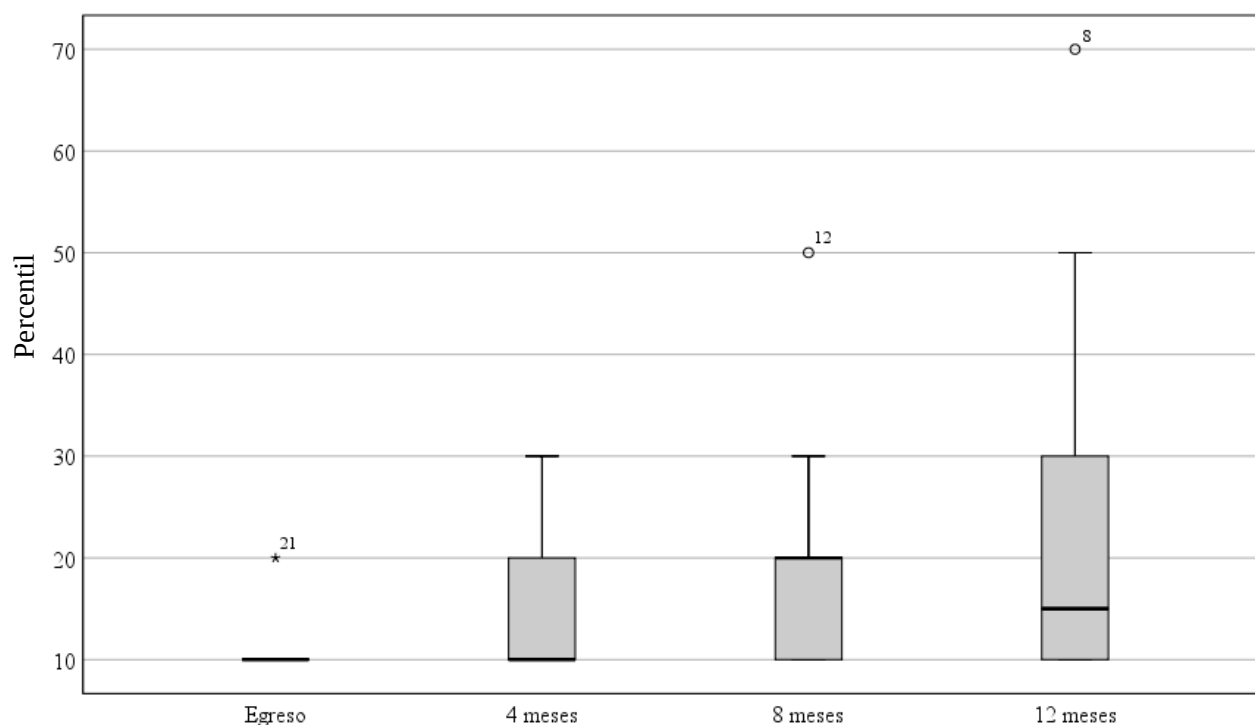


Figura 14. Habilidades perceptuales-motoras. Egreso ($Md = 10$, $IQR = .0$), 4 meses ($Md = 10$, $IQR = 12.5$), 8 meses ($Md = 20$, $IQR = 10$) y 12 meses ($Md = 15$, $IQR = 25$).
Percentil 50: promedio.

Función ejecutiva: inhibición cognitiva

En cuanto a la Inhibición cognitiva (Figura 15), la prueba de Friedman detectó diferencias importantes entre los momentos de evaluación ($X^2_{(3)} = 8.01$, $p = .046$). Concretamente, la prueba post hoc de rangos con signo de Wilcoxon señaló que las diferencias importantes se encontraron entre el egreso y los 8 meses ($T = 138.00$, $z = -2.91$, $p = .043$). La mediana obtenida al egreso reflejó un desempeño debajo del promedio; sin embargo, a partir de la evaluación de los 4 meses, la mediana obtenida mostró un desempeño normal.

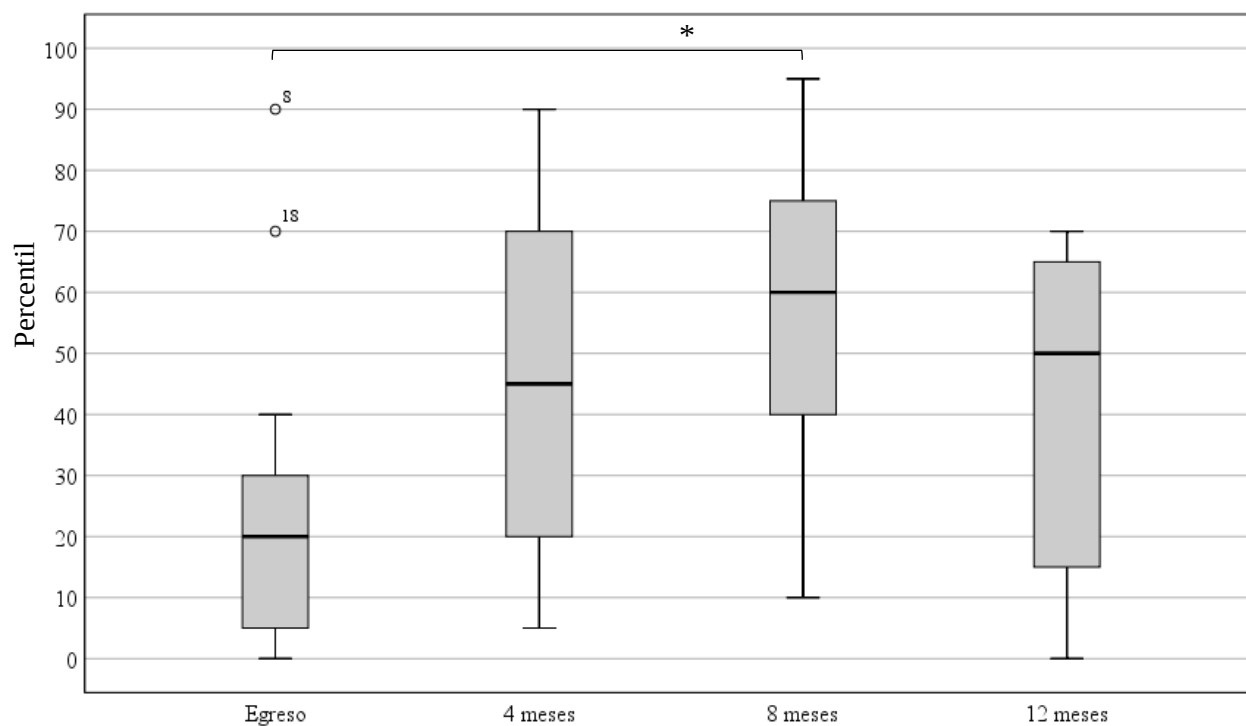


Figura 15. Inhibición cognitiva. Egreso ($Md = 20$, $IQR = 25$), 4 meses ($Md = 45$, $IQR = 55$), 8 meses ($Md = 60$, $IQR = 40$) y 12 meses ($Md = 50$, $IQR = 55$). Percentil 50: promedio.

* $p < .008$

Función ejecutiva: memoria de trabajo

Referente a la Memoria de trabajo (Figura 16), la prueba de Friedman no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el egreso, los 4 meses, los 8 meses y los 12 meses ($X^2_{(3)} = 6.87$, $p = .076$); sin embargo, la mediana obtenida en los cuatro momentos de evaluación evidenció un desempeño normal.

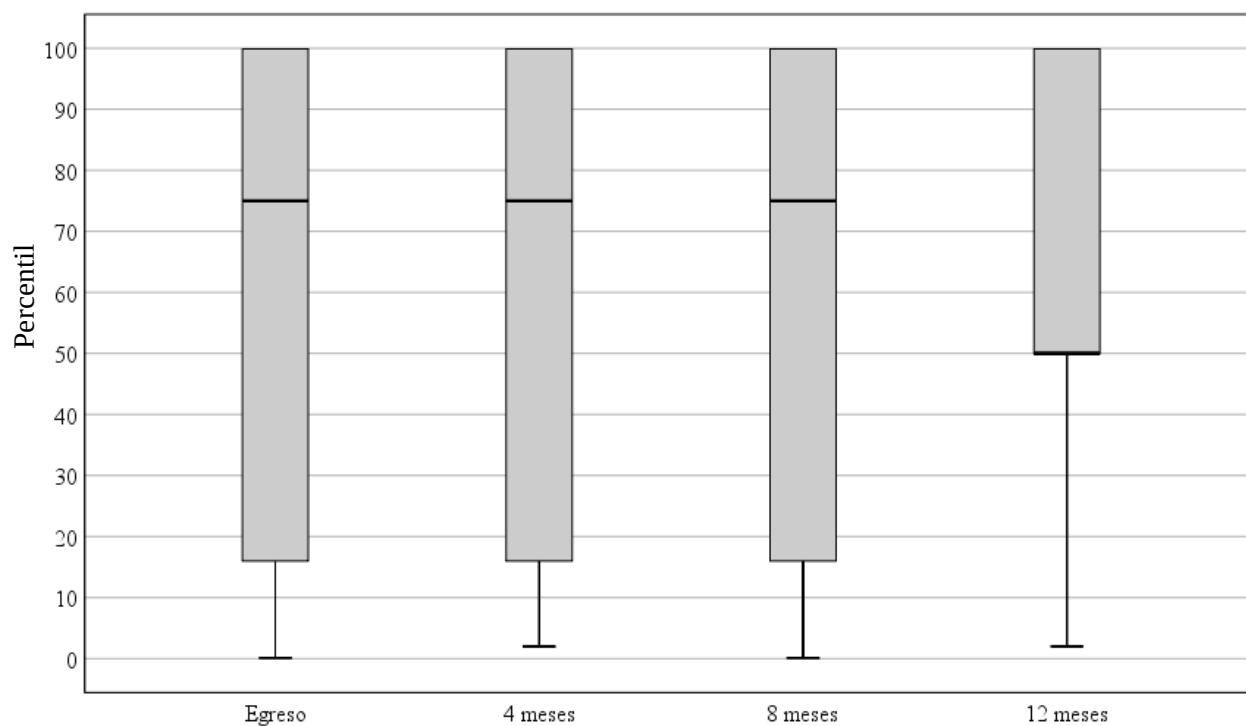


Figura 16. Memoria de trabajo. Egreso (Md = 75, IQR = 83.9), 4 meses (Md = 75, IQR = 83.9), 8 meses (Md = 75, IQR = 83.9) y 12 meses (Md = 50, IQR = 49.9). Percentil 50: promedio.

Discusión

Análisis del desempeño cognitivo

La atención compleja de pacientes con encefalitis anti-NMDAR no mejora significativamente durante los 12 meses posteriores al egreso hospitalario. Las puntuaciones obtenidas en nuestro grupo de pacientes reflejaron un desempeño semejante en los momentos de evaluación. Existe evidencia sobre mejoría de los déficits en el volumen atencional de severidad leve a moderada durante los primeros 12 meses de inicio de la enfermedad (Marcos-Arribas et al., 2013; Vahter et al., 2014; Hinkle et al., 2016). En cambio, Finke et al. (2012) encontraron déficits en cuatro de nueve pacientes evaluadas en un rango de 23 a 69 meses posteriores al inicio de la enfermedad. Asimismo, Mckeon et al. (2016) realizaron una evaluación cognitiva

durante la etapa de recuperación, en promedio 23 meses después de iniciar inmunoterapia, y sus resultados mostraron un desempeño significativamente menor en la atención sostenida y alternante de las 7 pacientes evaluadas en comparación con el grupo control. Estos datos sugieren que la atención es un dominio cognitivo susceptible a variabilidad en su forma de evolución. En esta muestra, aun cuando la atención compleja no mejoró significativamente, no es de los dominios cognitivos mayormente afectados, ya que la mediana obtenida al egreso, a los 8 y 12 meses refleja un desempeño normal.

El aprendizaje mejora gradualmente a lo largo de los 12 meses después del egreso hospitalario. La mediana obtenida aumenta en cada momento de evaluación siendo mayor en la última medición. Estos resultados son congruentes con el estudio de Hinkle et al. (2016) quienes reportaron puntuaciones dentro del promedio en dos pacientes y promedio límite en una paciente, hasta encontrarse en la etapa crónica; es decir entre 6 y 13 meses posteriores al inicio de la enfermedad. Asimismo, Finke et al. (2012) reportaron que el desempeño se encontraba dentro de lo esperado en siete de nueve pacientes evaluadas en promedio 43 meses después del comienzo de los síntomas. Respecto a las pacientes que mostraron déficits persistentes, es importante mencionar que una de ellas permaneció 10 días en terapia intensiva y comenzó inmunoterapia después de 3 meses del inicio de la enfermedad, a diferencia de la segunda paciente que no recibió inmunoterapia. Tanto el tiempo esperado para iniciar inmunoterapia como el requerimiento de terapia intensiva se consideran factores predictores del pronóstico de la enfermedad (Titulaer et al., 2013). En este mismo sentido, Marcos-Arribas et al. (2013) describieron dificultades en el aprendizaje de palabras y un desempeño caracterizado por efecto de recencia y presencia de intrusiones en la evaluación previa a la resección del teratoma de ovario y el inicio de inmunoterapia, pero un mes después la paciente obtuvo un puntaje promedio

en este y en el resto de dominios cognitivos evaluados, lo cual va acorde con los hallazgos sobre una rápida mejoría posterior a la resección del tumor (Dalmau et al., 2019; Titulaer et al., 2013).

Existen escasos estudios que reporten el desempeño en las listas de aprendizaje, pero considerando la evidencia presentada se sugiere que el aprendizaje mejora progresivamente aunque conlleva varios meses recuperar su funcionamiento, específicamente en esta muestra las puntuaciones reflejaron un mejor desempeño hasta los 12 meses aunque permanecieron debajo de la puntuación promedio.

La memoria visual y verbal mejora gradualmente después del egreso hospitalario ya que la mediana obtenida tiende a aumentar en cada momento de evaluación. Existe evidencia de mejoría en este dominio cognitivo, específicamente Hinkle et al. (2016) encontraron déficits severos en la memoria verbal a corto y largo plazo durante la etapa aguda de 3 pacientes; pero en la etapa crónica (entre 6 y 13 meses posteriores al inicio de la enfermedad) la evocación a corto plazo alcanzó un puntaje promedio, mientras que el desempeño en la evocación a largo plazo se encontró dentro del promedio límite. En cambio, Finke et al. (2012) encontraron que el puntaje en la memoria verbal a corto y largo plazo de las y los 24 pacientes era significativamente menor que el del grupo control durante la evaluación realizada en promedio 32 meses después de iniciados los síntomas. Asimismo, Vahter et al. (2014) reportaron en una paciente que el dominio cognitivo más afectado fue la memoria verbal, específicamente la evocación a largo plazo, ya que en la evaluación de 8 meses se observó déficit severo y, a los 12 y 20 meses de seguimiento, se mantuvo un déficit leve; en cambio, la memoria visual tanto a corto como a largo plazo se posicionó dentro de los parámetros de normalidad desde la evaluación realizada 8 días después de iniciar la enfermedad. Asimismo, Mckeon et al. (2016) en la evaluación de 7 pacientes, 12 meses después del inicio de la enfermedad, encontraron un desempeño equiparable entre sus

pacientes y el grupo control en la memoria visual a corto y largo plazo. En cambio, Finke et al. (2012) hallaron déficits persistentes en la memoria visual en una de nueve pacientes, después de 23 meses de inicio de la enfermedad; no obstante, la paciente reportada no recibió inmunoterapia. Estos hallazgos sugieren que la memoria visual presenta menor afectación ya que su recuperación es más rápida que la memoria verbal, lo cual es congruente con los resultados de esta investigación porque, tanto en la evocación a corto como a largo plazo, se encontraron diferencias significativas entre la mediana obtenida al egreso y la mediana a los 12 meses de evaluación, la cual reflejó un desempeño normal. En cuanto a la memoria verbal, también se observó mejoría progresiva en ambos tiempos de evocación. Respecto a la memoria verbal a corto plazo, tanto espontánea como con claves, se obtuvo un desempeño en el promedio límite hasta la evaluación de 12 meses mientras que en la memoria verbal a largo plazo, también se evidenció un desempeño en el promedio límite hasta la evaluación de 12 meses, pero únicamente en la recuperación con claves. El bajo desempeño obtenido en la memoria puede asociarse con las dificultades encontradas en el proceso de aprendizaje de nueva información ya que éstas pueden limitar tanto el almacenamiento como la posterior evocación de la información.

El lenguaje expresivo no mejora significativamente durante los 12 meses después del egreso hospitalario, pero las medianas de las y los pacientes reflejaron un desempeño normal desde la evaluación de egreso. Estos resultados son congruentes con Marcos-Arribas et al. (2013) quienes en un estudio de caso no encontraron alteraciones en el lenguaje, específicamente en la denominación, al realizar la evaluación previa a inmunoterapia ni después de esta. Hinkle et al. (2016) reportaron en dos de tres pacientes puntuaciones en el rango promedio bajo en denominación alrededor de 5 meses después del comienzo de los síntomas; sin embargo, la tercera paciente mantuvo déficits leves en denominación y repetición hasta la etapa crónica, es

decir, 13 meses posteriores al inicio de los síntomas. Los autores mencionaron que el informe subjetivo de la paciente fue que dichos déficits representaban debilidades iniciales en lugar de déficits adquiridos; posiblemente relacionadas con su bilingüismo. Adicionalmente, McKeon et al. (2017) reportaron puntuaciones equiparables en vocabulario, denominación y lenguaje espontáneo entre sus 7 pacientes y el grupo control en la evaluación realizada en promedio 23 meses después de iniciar inmunoterapia. Finke et al. (2013) también encontraron puntuaciones similares en la denominación entre las y los 24 pacientes y el grupo control durante la evaluación realizada en promedio 32 meses después de iniciar los síntomas.

No obstante, escasos estudios realizan una evaluación formal del lenguaje, es decir, mediante pruebas cuantitativas y, en los estudios encontrados, frecuentemente se reportó la denominación. En esta investigación se usó la subprueba Descripción lámina Test Barcelona Revisado para evaluar el lenguaje espontáneo, el cual, al ser un nivel más complejo en los componentes del lenguaje expresivo, incluye la denominación. La evidencia encontrada sugiere que el lenguaje no es uno de los dominios cognitivos mayormente afectados durante esta enfermedad y puede mantener un funcionamiento normal, específicamente en esta investigación las y los pacientes alcanzaron puntuaciones normales desde la evaluación realizada al egreso hospitalario.

El lenguaje impresivo no mejora significativamente a lo largo de los 12 meses después del egreso hospitalario, no obstante, las puntuaciones reflejan un desempeño normal desde la evaluación de egreso. Escasos estudios realizan una evaluación mediante pruebas cuantitativas y los únicos reportes encontrados fueron el de Nava (2019) quien posterior a la primera línea de inmunoterapia encontró un desempeño significativamente menor en las y los pacientes en comparación con el grupo control. Asimismo, Hinkle et al. (2016) midieron la comprensión en

una de sus tres pacientes y hallaron déficits durante la evaluación realizada alrededor de 6 meses después del inicio de los síntomas. Con base en la evidencia, se sugiere que este dominio cognitivo puede afectarse significativamente durante el inicio de la enfermedad; sin embargo, rápidamente regresa al funcionamiento normal; en esta investigación se utilizó el Token Test que permite evaluar elementos complejos del lenguaje impreso y los resultados mostraron un desempeño normal en los cuatro momentos de evaluación.

Las habilidades perceptuales-motoras muestran una tendencia a mejorar gradualmente después del egreso hospitalario. Existe evidencia de mejoría en este dominio cognitivo, específicamente, Vahter et al. (2014) reportaron en un estudio de caso déficits leves en la evaluación realizada 8 días posteriores al inicio de los síntomas, pero el desempeño fue normal a partir de los 8 meses de seguimiento. Asimismo, se encontró un desempeño equiparable entre las y los 24 pacientes y el grupo control durante la evaluación realizada en promedio 32 meses después de iniciar los síntomas (Finke et al., 2012). En cambio, McKeon et al. (2017) encontraron diferencias significativas entre el desempeño de sus 7 pacientes y el grupo control en la evaluación a los 12 meses después del inicio de la enfermedad. En esta investigación la mediana de las puntuaciones muestra una tendencia a mejorar aunque en los cuatro momentos de evaluación reflejó un desempeño debajo del promedio. Las habilidades perceptuales-motoras se evaluaron mediante la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth y la Figura Compleja de Taylor, la correcta ejecución de esta tarea requiere de la integración y el reconocimiento de los estímulos visuales junto con la ejecución voluntaria de un acto motor coordinado aunque también es necesaria la participación de procesos cognitivos más complejos como son la anticipación, planeación visoespacial, verificación y corrección de la ejecución; por lo tanto, se

sugiere que las puntuaciones bajas corresponden a alteraciones en dichos procesos mas no a déficits primarios de las habilidades perceptuales-motoras.

La función ejecutiva: inhibición cognitiva mejora durante los 12 meses posteriores al egreso hospitalario, debido a que las puntuaciones obtenidas por las y los pacientes reflejaron un desempeño normal a partir de la evaluación de los 4 meses. La función ejecutiva: memoria de trabajo muestra un desempeño normal en los cuatro momentos de evaluación. Existe evidencia sobre mejoría de las funciones ejecutivas, específicamente Vahter et al. (2014) reportaron en un estudio de caso déficit de leve a moderado en fluidez verbal y velocidad de procesamiento en la evaluación realizada a los 8 días del inicio de los síntomas; sin embargo, el desempeño fue normal a partir de los 8 meses de evolución. Asimismo, Marcos-Arribas et al. (2013) reportaron en su estudio de caso un desempeño normal en memoria de trabajo en la evaluación previa a inmunoterapia y después de esta. En cambio, otros estudios compararon el desempeño de pacientes con un grupo control, reportando un desempeño significativamente menor en la solución de problemas, inhibición, memoria de trabajo, planificación y organización en la etapa crónica; es decir, posterior a 12 meses del inicio de la enfermedad (McKeon et al., 2017; Hinkle et al., 2016; Finke et al., 2012). Asimismo, Finke et al. (2012) mostraron déficits persistentes en memoria de trabajo, inhibición cognitiva, solución de problemas y fluidez verbal en cinco de nueve pacientes en la evaluación realizada entre 23 y 69 meses después de iniciar la enfermedad.

Los resultados de esta investigación mostraron que el desempeño en la inhibición cognitiva es significativamente mejor a los 8 meses, pero este resultado no se mantiene en la evaluación de 12 meses; sin embargo, a partir de los 4 meses la mediana obtenida refleja un desempeño normal. Asimismo, en la memoria de trabajo se observa un desempeño normal en los

cuatro momentos de evaluación. Con base en estos resultados y la evidencia presentada, se sugiere que las funciones ejecutivas son susceptibles a presentar una afectación heterogénea.

En síntesis, se acepta la hipótesis planteada: el desempeño cognitivo de las y los pacientes con encefalitis anti-NMDAR mejorará gradualmente en cada evaluación. En todos los dominios cognitivos evaluados se observó un incremento en las medianas de las puntuaciones conforme avanzó el tiempo de evolución aunque este fenómeno no fue significativo en todos ellos.

En la caracterización del desempeño cognitivo de las y los pacientes con encefalitis anti-NMDAR es posible identificar dominios cognitivos con un grado distinto de afectación. A partir de los resultados obtenidos en esta investigación, se sugiere que los dominios cognitivos con menor afectación son atención compleja, particularmente el volumen atencional, lenguaje expresivo, lenguaje impresivo y función ejecutiva: memoria de trabajo e inhibición cognitiva ya que los puntajes obtenidos desde el egreso hospitalario, o a partir de la evaluación de 4 meses en el caso de la inhibición cognitiva, muestran un desempeño normal. En cambio, los dominios cognitivos mayormente afectados, considerando que en las cuatro evaluaciones las puntuaciones reflejaron un desempeño debajo del rango promedio, son: aprendizaje, habilidades perceptuales-motoras, memoria verbal a corto plazo y a largo plazo tanto espontánea como con claves y memoria visual tanto a corto plazo como a largo plazo ya que esta última mostró un desempeño normal hasta la evaluación de 12 meses.

Marco explicativo de la mejoría progresiva en el desempeño cognitivo de las y los pacientes con encefalitis anti-NMDAR

Los dominios cognitivos evaluados involucran el funcionamiento de regiones cerebrales en las que se localizan los NMDAR, específicamente la subunidad GluN1 se distribuye a lo largo del SNC y existe predominio de la subunidad GluN2 en el hipocampo, neocorteza, cerebelo y

tallo cerebral (Benarroch, 2011). Es posible que el grado de afectación se relacione con la cantidad de NMDAR mas no se limita a esta característica y es preciso considerar las particularidades de los procesos cognitivos. Respecto a los dominios cognitivos que exhiben menor afectación, la atención compleja, en particular el volumen atencional, involucra la focalización, selección y retención de los estímulos relevantes mediada por regiones frontoparietales del hemisferio derecho. Asimismo, el proceso de inhibición cognitiva, evaluado a través de la prueba Stroop, involucra un mayor control atencional con el fin de suprimir respuestas automáticas y está mediado por regiones orbitofrontales mientras que regiones prefrontales dorsolaterales se asocian con la memoria de trabajo, entendida como la capacidad para retener y manipular información durante un periodo breve. En cuanto al lenguaje impresivo, se necesita decodificar los sonidos del lenguaje así como retener y examinar la estructura narrativa; los mecanismos evaluados involucran la participación de regiones temporo-parieto-occipitales del hemisferio izquierdo. De la misma manera, en el lenguaje expresivo participan regiones parietales y fronto-mediales del hemisferio izquierdo, necesarias para la articulación de palabras y transmisión de un mensaje.

En cambio, la activación excesiva de los receptores NMDAR, afecta el proceso de aprendizaje repercutiendo en los procesos de memoria, en el almacenamiento y evocación de información tanto verbal como visual, e involucran el funcionamiento del área supramarginal, giro angular, lóbulo temporal medial y lóbulo frontal izquierdo. Respecto a las habilidades perceptuales-motoras, evaluadas mediante la Figura Compleja de Rey-Osterrieth y la Figura Compleja de Taylor, se infiere que el bajo desempeño se relaciona con afectación en la planeación visoespacial, asociado con regiones prefrontales dorsolaterales del hemisferio derecho, y en menor medida con alteración en regiones occipitoparietales puesto que el desempeño observado

en la descripción de la lámina Test de Barcelona Revisado refleja integridad en el proceso de integración y reconocimiento de los estímulos visuales; por lo tanto, la baja planeación visoespacial resulta en una copia deficiente, afectando su almacenamiento y evocación.

Ahora bien, es importante destacar que la mayor afectación en el desempeño cognitivo se presentó en la etapa más cercana al inicio de la enfermedad; es decir, durante el egreso hospitalario ya que las medianas obtenidas a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento reflejaron puntuaciones más altas y las mejorías significativas se dieron en contraste con la evaluación de egreso. Estos resultados son congruentes con descripciones previas sobre los cambios en la sintomatología según el tiempo de evolución y el nivel de inflamación encefálica; es decir, existe remisión de encefalopatía aguda y la recuperación progresiva de las y los pacientes debido a la reversibilidad de los efectos fisiopatológicos provocados por los anticuerpos y la ausencia de muerte neuronal (Dalmau et al., 2019; Moscato et al., 2017). En síntesis, el daño en los NMDAR generado por el aumento de los anticuerpos interfiere con la potenciación a largo plazo necesaria para el aprendizaje de nueva información, afectando las conexiones con regiones temporo-mediales y frontales, esto se traduce en disfunción de los procesos mnésicos, y la evolución de las funciones ejecutivas puede asociarse con su desarrollo ontológico; el proceso de planificación, asociado con regiones prefrontales dorsolaterales derechas, requiere un mayor tiempo de desarrollo, en comparación con la inhibición cognitiva y la memoria de trabajo, por lo tanto es esperado que exhiba alteraciones, especialmente si dominios cognitivos relativamente menos complejos se mantienen afectados.

Limitaciones y sugerencias

En futuras investigaciones se sugiere realizar evaluaciones multicéntricas, aumentando el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento para conocer si los dominios cognitivos que

permanecieron en un rango debajo del promedio, mejoran en momentos posteriores. Asimismo, es importante considerar los factores predictores del pronóstico de la enfermedad; es decir, ausencia de cuidados en terapia intensiva, resección del teratoma en caso de presentarlo y el pronto inicio de inmunoterapia. Finalmente, es fundamental realizar evaluaciones afectivas, de actividades de la vida diaria y de calidad de vida para complementar el perfil en esta enfermedad.

Conclusión

El desempeño cognitivo de las y los pacientes con encefalitis anti-NMDAR mejora gradualmente a lo largo de la enfermedad después de recibir el tratamiento de la fase aguda; sin embargo, en la caracterización del desempeño cognitivo se observan secuelas selectivas de dominio; es decir, se identifica que la evolución del déficit es distinta considerando el grado de afectación y el tiempo que tardan en mejorar. Los dominios cognitivos con menor afectación son atención compleja, particularmente el volumen atencional, lenguaje expresivo e impreso y función ejecutiva: memoria de trabajo e inhibición cognitiva; en cambio, los mayormente afectados, considerando que mantienen un desempeño debajo del rango promedio, son: aprendizaje, habilidades perceptuales-motoras, memoria verbal y memoria visual. La mayor afectación puede relacionarse con la participación de regiones cerebrales con gran cantidad de receptores NMDA como el hipocampo y la neocorteza, pero es fundamental considerar las particularidades de los procesos cognitivos. Esta investigación es la primera en describir la evolución cognitiva en un grupo de pacientes con esta enfermedad; los hallazgos reflejan tanto mejoría progresiva en algunos dominios cognitivos como persistencia de los déficits, por ello la importancia de monitorear el funcionamiento cognitivo y articular programas de rehabilitación neuropsicológica que favorezcan la autonomía y reinserción al entorno.

Referencias

- Ardila, A., Arocho, J. L., Labos, E. y Rodríguez, W. (2015). *Diccionario de Neuropsicología*. México: Manual Moderno.
- Artiola, L., Hermosillo, D., Heaton, R. y Pardee III, R. (1999). *Manual de Normas y Procedimientos para la Batería Neuropsicológica en Español*. Arizona: editorial
- Bale, J. F. (2015). Virus and immune-mediated encephalitis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatric neurology*, 53(1), 3-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.013
- Barquero-Madrigal, A. (2016). Encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil- Daspártato. *Acta médica costarricense*, 58(3), 103-109.
- Benarroch, E. (2011). NMDA receptors: recent insights and clinical correlations. *Neurology*, 76(20), 1750-1757. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821b7cc9
- Benedet, M. J., y Alexandre, M. A. (1998). *Test de aprendizaje verbal España- Complutense*. Madrid: TEA.
- Carlson, N. (2012). *Physiology of behavior*. Estados Unidos: Pearson.
- Dalmau, J., Armangué, T., Planaguma, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, 1-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)

- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7, 1091-1098. doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2
- Dalmau, J., Tüzún, E., Wu, H., Masjuan, J., Rossi, J., Voloschin, A., Baehring, J., Shimazaki, Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L., Dichter, M., Rosenfeld, M., & Lynch, D. (2007). Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Annals of neurology*, 61(1), 25-36. doi: 10.1002/ana.21050
- De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, 14, 41-49.
- Finke, C., Kopp, U. A., Pruss, H., Dalmau, J., Wandinger, K-P., & Ploner, C. J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 83(2), 195-198. doi:10.1136/jnnp-2011-300411
- Flores-Lázaro, J. C. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. México: Universidad Autónoma de Tabasco.
- Gable, M. S., Sheriff, H., Dalmau, J., Tilley, D. H., & Glaser, C. A. (2012). 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. *Clinical infectious diseases*, 54(7), 899-904. doi: 10.1093/cid/cir1038

- Galindo y Villa Molina, G., Balderas, M. E., Salvador, J. y Reyes, E. (2010). Estandarización de la Figura de Taylor en población mexicana. *Revista Salud Mental*, 33(4), 341-345.
- Glaser, C. A., Gilliam, S., Schnurr, D., Forhani, B., Honarmand, S., Khetsuriani, N., Fischer, M., Cossen, C. K., & Anderson, L. J. (2003). In Search of Encephalitis Etiologies: Diagnostic Challenges in the California Encephalitis Project, 1998–2000. *Clinical infectious diseases*, 36, 731-742.
- Golden, C. (1999). *STROOP. Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA.
- Gómez-Pérez, M. E. (2016). Características clínicas, psiquiátricas y cognitivas de la encefalitis infecciosa. En Villa-Rodríguez, M. A., Navarro-Calvillo, M. E. y Villaseñor-Cabrera, T. *Neuropsicología clínica hospitalaria* (244-254). México: Manual Moderno.
- González-Latapi, P., Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A., Calleja-Castillo, J. y González-Aguilar, A. (2014). Encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR): reporte de un caso. *Gaceta médica de México*, 150(4), 348-351.
- Guasp, M., y Dalmau, J. (2018). Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. *Medicina clínica*, 151(2), 71-79.
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Takahiro, I., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant/Dalmau, J. (2016). A

- clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 15(4), 1-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Hinkle, C. D., Porter, J. N., Waldron, E. J., Klein, H., Tranel, D., & Heffelfinger, A. (2016). Neuropsychological characterization of three adolescent females with anti-NMDA receptor encephalitis in the acute, post-acute, and chronic phases: an inter-institutional case series. *The Clinical Neuropsychologist*, 1-21.
- Hughes, E. G., Peng, X., Gleichman, A. J., Lai, M., Zhou, L., Tsou, R., Parsons, T. D., Lynch, D. R., Dalmau, J., & Balice-Gordon, R. J. (2010). Cellular and synaptic mechanisms of Anti-NMDA receptor encephalitis. *The journal of neuroscience*, 30(17), 5866-5875. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
- Hokkanen, L., & Launes, J. (2007). Neuropsychological sequelae of acute-onset sporadic viral encephalitis. *Neuropsychological rehabilitation*, 17(4/5), 450- 477. doi: 10.1080/09602010601137039
- Irani, S. R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M. S., Frieze, M. A., Galea, I., Kullmann, D. M., Beeson, D., Lang, B., Bien, C. G., & Vincent, A. (2010). N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 133(6), 1655-1667. doi: 10.1093/brain/awq113
- Luna-Lario, P., Hernández-Goñi, P. y Tirapu-Ustárrroz, J. (2016). Aportaciones de la neuropsicología a la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA: revisión de la

bibliografía. *Revista de neurología*, 62(9), 415-422.

<https://www.neurologia.com/articulo/2015519>

Luria, A. R. (1979). *Atención y memoria*. Barcelona: Fontanella.

Luria, A. R. (1979). *El cerebro en acción*. Barcelona: Fontanella.

Luria, A. R. (2015). *Las funciones corticales superiores del hombre*. México: Fontamara.

Maneta, E., & Garcia, G. (2014). Psychiatric Manifestations of Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Neurobiological Underpinnings and Differential Diagnostic Implications. *Psychosomatics*, 55(1), 37-44. doi: 10.1016/j.psych.2013.06.002

Marcos-Arribas, L., Jiménez, J., & Marcos, A. (2013). Neuropsychological Profile of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Scientific Research*, 4(10), 776-781.
<http://dx.doi.org/10.4236/psych.2013.410110>

McKeon, G. L., Robinson G. A., Ryan, A. E., Blum S., Gillis, D., Finke, C., & Scott, J. G. (2017). Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1-19.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1329408>

Moscato, E. H., Peng, X., Jain, A., Parsons, T. D., Dalmau, J., & Balice-Gordon, R. J. (2014). Acute Mechanisms Underlying Antibody Effects in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Annals of Neurology*, 76(1), 108-119. 10.1002/ana.24195

Nava, B. A. (2019). *Evaluación cognitiva posterior a primera línea de inmunoterapia en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti nmda-r del instituto nacional de neurología*

y neurocirugía (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, México.

- Nicolle, D. C. M., & Moses, J. L. (2018). A systematic review of the neuropsychological sequelae of people diagnosed with anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor encephalitis in the acute and chronic phases. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33, 964-983. doi:10.1093/arclin/acy005
- Nosadini, M., Mohammad S. S., Corazza, F., Ruga, E. M., Kothur, K., Perilongo, G., Frigo, A. C., Toldo, R., Dale, R., & Sartori, S. (2017). Herpes simplex virus- induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol*, 59, 796–805.
- Ostrosky, F., Gómez, M., Matute, E., Roselli, M., Ardila, A. y Pineda, D. (2012). *Neuropsi Atención y Memoria*. México: Manual Moderno.
- Peña-Casanova, J. (2005). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN) Test Barcelona*. Barcelona: Elsevier.
- Peña-Casanova, J. y Pérez, M. (1995). *Rehabilitación de la afasia y trastornos asociados*. Barcelona: Masson.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. México: Mc Graw Hill.
- Posner, M. I. (2012). *Cognitive Neuroscience of Attention*. Nueva York: The Guilford Press.
- Rey, A. (1999). *Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas*. Madrid: TEA.

- Samannodi, M., Hansen, M., Allana, A., & Hasbun, R. (2020). Compliance with international guidelines in adults with encephalitis. *Journal of Clinical Virology*, 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104369>
- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L., S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Florange, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The lancet Neurology*, 12(2), 157-165. <http://dx.doi.org/10.1016/>
- Tirapu-Ustrarroz, J. y Muñoz-Céspedes, J. M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41(8), 475-484.
- Tirapu-Ustárroz, J., Ríos, M. y Maestú, F. (2008). *Manual de Neuropsicología*. España: Viguera.
- Tsvétkova, L. (1977). *Reeducación del lenguaje, la lectura y la escritura*. Barcelona: Fontanella.
- Vahter, L., Kannel, K., Sorro, U., Jaakmees, H., Talvik, T., & Gross-Paju, K. (2014). Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxford University Press*, 4(7), 74-76.
- Wechsler, D. (2008). *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-IV)*. México: Manual Moderno.

Zhang, L., Wu, M.-Q., Hao, Z.-L., Vance Chiang, S. M., Shuang, K., Lin, M.-T., Chi, Z.-S.,

Fang, J.-J., Zhou, D., & Li, J.-M. (2017). Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases. *Epilepsy and Behavior*, 68, 57-65.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.019>

Anexo 1

Clinical Neurology and Neurosurgery
Cognitive follow-up in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: hospital discharge, 4, 8, and 12 months
—Manuscript Draft—

Manuscript Number:	
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	NMDA receptor; Anti-NMDA receptor encephalitis; Cognitive Assessment; Mental Status and Dementia Tests; Mild Cognitive Impairment
Corresponding Author:	Víctor Gálvez, Ph.D. Universidad Panamericana - Campus México CDMX, CDMX MEXICO
First Author:	Leo Bayliss, MD. MSc.
Order of Authors:	Leo Bayliss, MD. MSc.
	Andrea Moctezuma Sandoval, Bachelor's degree
	Alan Nava, MSc.
	Ana Ruth Diaz-Victoria, MSc.
	Mariana Espinola-Nadurille, MD. MSc.
	Jesús Ramírez-Bermúdez, MD. PhD.
Abstract:	Víctor Gálvez, Ph.D.
	Cognitive dysfunction is a core symptom in patients with Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis (ANMDARE). However, our profile of cognitive outcomes during the first months remains unfinished, since most reports have cross-sectional study designs or small sample sizes, in addition to their neuropsychological tests administered and follow-up times being (when available) heterogeneous. Objective: To describe the cognitive outcomes in ANMDARE patients through a comprehensive neuropsychological assessment following hospital discharge and at 4, 8, and 12 months. Method: Twenty-one patients (female: 9) that fulfilled definite criteria for ANMDARE were cognitively evaluated for one year after showing improvement with first-line immunotherapy administration. Results: Mild cognitive impairment can be ruled out after the first year (95 %; $p < .000$). However, complex attention was unstable in all evaluation periods (12 months: 70%; $p < .095$). Explicit memory was less affected than implicit memory, with recovery since the 8th month (100%; $p < .001$). Nevertheless, executive functions were not completely recovered during the follow-up. Finally, expressive language was the least affected cognitive domain, showing high performance since the hospital discharge ($p = .392$), in contrast with language comprehension that required more recovery time (12 months: 100%; $p < .002$). Conclusion: This follow-up suggests when the cognitive deficits might be considered persistent in ANMDARE patients, useful for cognitive rehabilitation programs in the first 12 months after hospital discharge.
	Javier Tirapu-Ustároz, Ph.D. Clinica San Juan de Dios javitirapu@ono.com For its contributions to Neuropsychological Profile of Anti-NMDA Receptor Encephalitis.
	Clayton D. Hinkle, Ph.D. Ann and Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago chinkle@luriechildrens.org For its research about Neuropsychological characterization of three adolescent females with anti-NMDA receptor encephalitis in the acute, post-acute, and chronic phases.
	Gail A. Robinson, Ph.D. The University of Queensland Queensland Brain Institute gail.robinson@uq.edu.au For his contributions to cognitive evaluation and work reflected in: Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.
	Alberto Marcos-Dolado, Ph.D. MD. Hospital Clinico San Carlos amarcosdolado@gmail.com For his contributions in the paper: Neuropsychological Profile of Anti-NMDA Receptor Encephalitis
Suggested Reviewers:	Pilar Luna Lario, Ph.D. Complejo Hospitalario de Navarra pilar.luna.lario@navarra.es For his published work on Contributions of neuropsychology to anti-NMDA receptor antibody encephalitis.