

Aportaciones de la neuropsicología a la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA: revisión de la bibliografía

Pilar Luna-Lario, Pilar Hernández-Goñi, Javier Tirapu-Ustárrroz

Resumen. La encefalitis límbica generada por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad neurológica aguda y grave, más prevalente en las mujeres jóvenes y asociada a un tumor subyacente. El curso con déficit cognitivo grave hace necesario reflexionar sobre las aportaciones de la neuropsicología al diagnóstico, evolución y tratamiento de la enfermedad, poco estudiadas hasta el momento. Se revisa la bibliografía precedente, criticando la medición de los síntomas cognitivos (predominantemente mnésicos y ejecutivos) asociados a esta enfermedad. Se proponen instrumentos neuropsicológicos válidos y fiables, y se plantea que las medidas neuropsicológicas pueden servir como parámetros de seguimiento de estos pacientes que ayuden a monitorizar su funcionalidad en la vida diaria una vez recuperados de la fase aguda, así como convertirse en una base sobre la que articular programas de rehabilitación que favorezcan el logro de la autonomía personal y la reinserción comunitaria de los pacientes. Con todo, se subraya la necesidad de incluir a neuropsicólogos y neuropsiquiatras no sólo en la detección, sino en el tratamiento de los pacientes, en pro de alcanzar la recuperación de la independencia personal y la readaptación a sus entornos naturales.

Palabras clave. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA. Escala de memoria de Wechsler-III. Rehabilitación cognitiva. Síndrome amnésico. Test de memoria conductual de Rivermead.

Introducción

En el año 2005, Vitaliani et al [1] publicaron cuatro casos de mujeres jóvenes con un teratoma de ovario que experimentaron un trastorno neurológico caracterizado por pérdida de memoria, síntomas psiquiátricos, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación. Este grupo de trabajo pronto descubrió los anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) en los cuatro casos y en otros siete pacientes con los mismos síntomas y teratoma de ovario [2]. Desde su descubrimiento en 2007, Dalmau et al han descrito abundantes casos clínicos de lo que denominaron encefalitis anti-NMDA, cuyas características clinicoinmunológicas, evolución y respuesta al tratamiento son diferentes a las de la encefalitis secundaria a antígenos intracelulares o paraneoplásicos clásicos, descrita en 1968 [3].

Siguiendo la línea de investigación iniciada en 2005, Dalmau et al [3] examinaron una serie de 100 casos clínicos y describieron por primera vez este grave trastorno neurológico potencialmente letal, pero tratable. El 91% de la muestra eran mujeres jóvenes, de las que el 59% tenían un tumor subyacente, el más común de los cuales era un teratoma de ovario. Hasta un 77% de los sujetos presentaba síntomas psiquiátricos prominentes, y el 23%, pérdida

de memoria. Un 76% manifestaba convulsiones; el 88%, disminución del nivel de conciencia; el 69%, trastornos autonómicos, y el 66%, hipoventilación. Los pacientes tratados con resección tumoral e inmunoterapia respondieron con rapidez al tratamiento y tenían menos recaídas que los que no tenían tumor. Tras un período de seguimiento de 17 meses de media, hasta un 75% de la muestra se recuperó completamente o padecía leves déficits, y la mejoría se asoció a la disminución de los anticuerpos anti-NMDA en suero. Establecieron cinco fases en la evolución del cuadro clínico, que Maneta y García [4] sintetizaron recientemente en tres (síntomas tempranos no específicos, manifestaciones psiquiátricas intermedias y alteraciones físicas tardías):

- *Estadio 1.* Pródromo no específico: dolores de cabeza, febrícula, náuseas, síntomas respiratorios o gastrointestinales, pérdida de concentración, anorexia, insomnio y problemas articulatorios en las semanas previas al inicio agudo.
- *Estadio 2.* Prominencia de síntomas psiquiátricos: confusión, agitación, comportamiento extraño y desinhibido, ansiedad, pensamientos paranoides, ideas de grandeza, hiperreligiosidad, manía, alucinaciones visuales o auditivas.
- *Estadio 3.* Disfunción cognitiva: deterioro de la memoria a corto plazo y de la concentración, que

Área de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Terapia Ocupacional. Complejo Hospitalario de Navarra. Elcano, Navarra, España.

Correspondencia:

Dra. Pilar Luna Lario. Área de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Terapia Ocupacional. Complejo Hospitalario de Navarra. E-31486 Elcano/Egüés (Navarra).

E-mail:

pilar.luna.lario@navarra.es

Aceptado tras revisión externa:

23.12.15.

Cómo citar este artículo:

Luna-Lario P, Hernández-Goñi P, Tirapu-Ustárrroz J. Aportaciones de la neuropsicología a la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA: revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2016; 62: 415-22.

© 2016 Revista de Neurología

- en ocasiones puede ser el primer síntoma de la enfermedad.
- *Estadio 4.* Anormalidades motoras: convulsiones epilépticas, discinesias (la mayoría oculofaciales).
 - *Estadio 5.* Inestabilidad autonómica: hipoventilación central, labilidad tensional, alteraciones del ritmo cardíaco, diaforesis o disritmias cardíacas, respuestas disociadas (p. ej., resistencia a la apertura de ojos, bajo o nulo umbral de percepción del dolor).

El diagnóstico se basa en la caracterización clínica del cuadro y la presencia altamente específica de anticuerpos antirreceptor de NMDA en suero o en líquido cefalorraquídeo. Los hallazgos sobre la afectación cerebral a través de imagen de resonancia magnética y electroencefalograma pueden apoyar el diagnóstico. Sin embargo, en el 50% [3] y hasta en el 70% de los casos la resonancia magnética es normal [5], y las regiones cerebrales en las que se detectan hiperintensidades (hipocampo, cerebelo y corteza cerebral, ganglios basales, bulbo raquídeo, regiones frontobasales e insulares) son variadas [2]. Por otra parte, el electroencefalograma es especialmente útil para realizar el diagnóstico diferencial entre la enfermedad psiquiátrica primaria y la encefalitis anti-NMDA, pues en esta última se da una lentificación focal o generalizada en algunas fases de la enfermedad [2].

Tras una revisión de los centenares de casos de encefalitis anti-NMDA publicados de 2007 a 2010, Dalmau et al [6] actualizaron y sintetizaron los hallazgos respecto a su presentación clínica, diagnóstico diferencial, frecuencia de tumor asociado, mecanismos celulares y sinápticos subyacentes, y proceso de recuperación. En cuanto a las alteraciones cognitivas y conductuales, señalaron que la pérdida de memoria está comúnmente enmascarada por la sintomatología conductual y la reducción de la producción verbal; es frecuente una rápida desintegración del lenguaje, desde la reducción de la producción hasta el mutismo; contrariamente a los niños, las manifestaciones en los adultos son más psiquiátricas que neurológicas; y los síntomas pueden asemejarse al síndrome de Klüver-Bucy (bulimia, hipersexualidad, afecto plano, pérdida de memoria, agnosia visual), al síndrome de Kleine-Levin (hipersomnia, hiperfagia, hipersexualidad, apatía, infantilismo) o al síndrome neurológico maligno.

Tras un estudio observacional multicéntrico de casos de encefalitis anti-NMDA diagnosticados entre 2007 y 2012 con un período de seguimiento de dos años, Titulaer et al [5] ratificaron que los pro-

blemas de conducta y la pérdida de memoria son más frecuentes en los adultos que en los niños y los adolescentes.

En 2015, Barry et al realizaron una revisión de la bibliografía publicada hasta la fecha [7]. Encontraron que la encefalitis anti-NMDA es la más común de las encefalitis autoinmunes, subrayaron la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial temprano con la psicosis primaria y el síndrome neuroléptico maligno, y confirmaron la importancia de iniciar el tratamiento rápidamente para asegurar una mejor recuperación del deterioro cognitivo y no generar un daño permanente en el hipocampo [8]. Está bien establecido que la detección y extirpación precoz del tumor sí existen, y que el tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulinas o plasmaféresis previene las recaídas [3,5]. Sin embargo, la disfunción leve del lóbulo temporal puede conllevar una recuperación durante meses [3], y las alteraciones ejecutivas y de conducta son las que suelen recuperarse más tarde [6].

Mientras que el fenotipo psiquiátrico está bien identificado y descrito a lo largo de la bibliografía, su origen es menos conocido. Iizuka et al [9] postulan diferentes causas para las alteraciones conductuales, de aprendizaje y de memoria en la encefalitis anti-NMDA, y destacan una notable atrofia predominantemente frontotemporal y reversible, un área en la que los receptores NMDA tienen una densidad alta, lo que sugiere un origen inmunológico de la atrofia.

Algunos investigadores se han interesado más recientemente en estudiar los déficits cognitivos secundarios a la encefalitis anti-NMDA, al detectar que éstos no han sido examinados con detalle a largo plazo a pesar de la discapacidad que generan. En un interesante y pionero estudio publicado en 2012, Finke et al [8] examinaron pormenorizadamente, utilizando tests neuropsicológicos válidos y fiables, el estado cognitivo de nueve pacientes con esta enfermedad tras el período agudo (de 23 a 69 meses después del inicio del trastorno). Todos los pacientes eran negativos en anticuerpos antirreceptor de NMDA, la resonancia magnética era normal y habían recuperado su vida previa en el momento de la evaluación. Sin embargo, el 66% refirió dificultades residuales en el día a día (por ejemplo, fallos de memoria o falta de concentración). En ocho pacientes se observaron déficits cognitivos persistentes que afectaban a las funciones ejecutivas y la atención, cuya gravedad variaba entre los individuos. Además, se objetivó un mejor rendimiento cognitivo en los que iniciaron temprano la inmunoterapia. Estos resultados confirman los obtenidos en otros traba-

jos respecto a la afectación mnésica y ejecutiva en la encefalitis anti-NMDA [10,11], y el papel fundamental de los receptores de NMDA del hipocampo en el aprendizaje y la memoria [10,12,13].

En esta misma línea, Vahter et al [14] también concluyeron la importancia de la evaluación neuropsicológica temprana. Publicaron un caso de encefalitis anti-NMDA detallando los resultados en la batería neuropsicológica estandarizada implementada en cuatro momentos a lo largo de 18 meses desde el inicio del trastorno. Encontraron en el inicio (día 8) una grave pérdida de memoria inmediata y demorada verbal (no visual), y un deterioro leve de algunos componentes ejecutivos (atención sostenida, fluencia verbal semántica y planificación). Del 8.º al 18.º mes, las pruebas de memoria arrojaron resultados desiguales, aunque siempre con una tendencia a la mejoría progresiva. La pérdida de memoria seguía siendo grave a los ocho meses y persistía a los 18 meses. Sin embargo, los componentes ejecutivos se normalizaban antes, y todos ellos eran normales al año del inicio.

Asai et al [15] describieron y monitorizaron el deterioro cognitivo en un caso clínico. El examen neuropsicológico realizado tres meses después del inicio del cuadro reveló un síndrome frontal con afectación de las funciones ejecutivas, disminución de la espontaneidad y dependencia de campo, al que se añadieron déficits de memoria recientes. Aproximadamente seis meses después del inicio, los fallos de memoria y la dependencia ambiental se habían resuelto, y se dio una mejora gradual en la espontaneidad y las funciones ejecutivas. Un año después, la paciente era independiente para todas las actividades de la vida diaria y había vuelto a su trabajo previo con éxito.

La revisión de la bibliografía evidencia que desde que esta enfermedad fue revelada en 2007, el acercamiento a ella se ha realizado desde la neurología y otras disciplinas, pero no desde la neuropsicología y la neuropsiquiatría. Ya en 2010, Prüss et al [16] apuntaron la conveniencia de una aproximación interdisciplinaria que incluyera neurólogos, psiquiatras, pediatras, oncólogos y ginecólogos, pero sin referirse específicamente a los profesionales encargados de evaluar y tratar los trastornos cognitivos, emocionales y conductuales secundarios a un daño cerebral adquirido. Más recientemente, Finke et al [8] remarcaron la importancia de evaluar y monitorizar con exhaustividad el déficit cognitivo, al ser la causa más frecuente de morbilidad en la encefalitis anti-NMDA.

En suma, resultan escasos los estudios publicados hasta la fecha que reflejen qué puede aportar

la neuropsicología al diagnóstico y al tratamiento de la encefalitis anti-NMDA. A pesar del consenso que existe respecto a la clínica cognitiva, emocional y conductual, así como sobre la repercusión a largo plazo en la vida de los afectados, la mayoría de los estudios describe la afectación cognitiva de forma vaga, no detalla las medidas neuropsicológicas utilizadas para captar el deterioro cognitivo o utiliza pruebas poco específicas, y ninguno de ellos describe cómo se lleva a cabo la rehabilitación de la cognición y la conducta. De acuerdo con Finke et al [8], planteamos que las medidas neuropsicológicas pueden servir como parámetros de seguimiento de estos pacientes que ayuden a monitorizar su funcionalidad en la vida diaria una vez recuperados de la fase aguda, así como convertirse en una base sobre la que articular programas de rehabilitación que favorezcan el logro de la autonomía personal y la reinserción comunitaria de los pacientes.

Lóbulo temporal medio, corteza prefrontal y memoria

La denominada encefalitis anti-NMDA [3] se asocia con anticuerpos que reaccionan frente a los receptores de NMDA del neuropilo del hipocampo. El receptor NMDA está formado por heterómeros de NR1 y NR2, con afinidad por la glicina y al glutamato, respectivamente, y la unidad funcional del receptor es la formada conjuntamente por NR1/NR2B [17]. Aunque los resultados de las técnicas de imagen cerebral son variables, se describen anomalías en la mitad de los pacientes [3], generalmente con afectación del frontotemporal, si bien es posible que se vean afectadas otras estructuras, como la corteza, el cerebelo, el tronco, los ganglios basales, el cuerpo calloso, el hipotálamo, la región periventricular, e incluso la médula y los cordones espinales [2], que suelen remitir completamente con el tratamiento inmunológico [9,18].

Partiendo de que la memoria es una función cognitiva que se distribuye por todo el cerebro a través de circuitos neuronales amplios y complejos, los estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos han proveído de un amplio cuerpo de conocimiento que defiende que el hipocampo y la corteza prefrontal tienen un papel más relevante para sus almacenes y procesos.

Gracias a los estudios con pacientes organicocebrales y al modelo animal de amnesia humana, sabemos que la encefalitis produce la conocida como amnesia del lóbulo temporal, dada la afectación

del hipocampo como pieza clave del sistema de memoria explícita a largo plazo. Así, tanto los estudios de los casos más pretéritos sobre encefalitis anti-NMDA [3,6], como otros más recientes que estudian específicamente el deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad [14,15], detallan una forma de amnesia cuyo perfil clínico apunta a la afectación del sistema hipocampal extendido (hipocampo, fórnix, cuerpos mamilares, tálamo anterior y circunvolución del cíngulo), cuya labor es integrar la información nueva en la consolidación a largo plazo y en su recuperación [19,20].

El perfil de afectación de memoria más descrito en la bibliografía suele ser de predominio temporomedial, con afectación exclusiva de la fase de consolidación inicial de la información, y con la memoria sensorial, la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo remota conservadas. Así, el afectado es incapaz de codificar y almacenar contenidos semánticos o episódicos recientes, aunque puede recordar los remotos, tanto generales como biográficos, y operar con la memoria de trabajo.

Vahter et al [14] describen una afectación de la memoria de trabajo en el caso clínico que presentan, si bien su amplia batería neuropsicológica no incluye ninguna medida específica de memoria operativa y consideramos que su detrimento no puede suponerse del rendimiento en el resto de las pruebas. Con pruebas específicas de memoria de trabajo, Finke et al [8] encuentran rendimientos por debajo de la media en algunos sujetos, de naturaleza e intensidad variable. Hayata et al [21], usando la escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-R), no detectan amnesia anterógrada, pero sí retrógrada de unas tres semanas previas al inicio del trastorno; y además objetivan un deterioro de la memoria de trabajo que persiste al año del comienzo de la enfermedad, si bien en su caso la atrofia detectada en la neuroimagen de la paciente es de predominio frontal bilateral y parietal izquierdo, áreas sobre las que se sustenta la memoria de trabajo verbal. La comparación de los resultados con otros estudios no resulta posible por la ausencia de pruebas de medida estandarizadas que midan específicamente tanto los procesos mnésicos como los ejecutivos.

Es amplia la evidencia científica que relaciona el funcionamiento de la corteza prefrontal y la memoria [21]. En los escasos estudios que, más allá de los subsistemas esclavos de la memoria de trabajo, analizan los componentes ejecutivos en la encefalitis anti-NMDA, se describen perfiles de deterioro de algunos de ellos. Finke et al [8] encuentran ejecuciones por debajo de lo normal en algunos pacien-

tes en tareas de inhibición, ejecución dual, planificación y alternancia, sin que pueda establecerse un perfil disejecutivo homogéneo ni en cuanto a procesos deteriorados ni en cuanto a su intensidad. Vahter et al [14] identifican déficits tempranos de atención alternante, atención sostenida, fluencia verbal y planificación, que al octavo mes se normalizan mientras persisten los fallos de memoria. Otros estudios que informan de déficits ejecutivos en la encefalitis anti-NMDA no utilizan pruebas específicas de medida o utilizan medidas de funcionamiento cognitivo general que no permiten concluir dicha problemática [3,10,11,15,22].

A diferencia de los pacientes con lesiones en estructuras temporales mediales o diencefálicas, los que tienen daño frontal no tienen un trastorno amnésico grave, sus déficits mnésicos pueden parecer sutiles, tienden a ejecutar adecuadamente tareas de memoria explícita de recuerdo y de reconocimiento, pero fallan en los procesos de control y monitorización de la memoria [23]. Así, los pacientes con encefalitis anti-NMDA con afectación temporal-medial demostrarán una afectación de la memoria en su fase de consolidación y recuperación de la huella mnésica; y los que tienen afectada la corteza prefrontal o áreas que proyecten a ésta (p. ej., el cerebelo o los ganglios basales) presentarán un deterioro de la memoria de origen disejecutivo, con predominio del deterioro de las estrategias de codificación, organización y recuperación de la información [24,25]. Desde esta perspectiva, la neuropsicología puede contribuir a la captación de la naturaleza y la intensidad del deterioro cognitivo habitual en la encefalitis anti-NMDA, así como a su monitorización a lo largo del tiempo, a través de pruebas estandarizadas con probada validez, fiabilidad, sustentadas en modelos teóricos científicamente relevantes y aplicadas por neuropsicólogos expertos.

Evaluación y evolución del deterioro cognitivo en la encefalitis anti-NMDA

Se ha visto que el déficit cognitivo asociado a la encefalitis anti-NMDA no sólo es frecuente y grave, sino que genera una gran discapacidad una vez que el paciente se ha recuperado de la fase aguda y pretende recuperar su estatus personal, laboral y social. Dada su importancia, la evaluación neuropsicológica ha de convertirse en un instrumento que permita caracterizar la naturaleza del trastorno, valorar su intensidad, ponderar cambios que faciliten la toma de decisiones terapéuticas y desarrollar programas de rehabilitación específicos para cada pa-

ciente. Para poder lograr estos objetivos, la evaluación cognitiva ha de llevarse a cabo por un neuropsicólogo experto capaz de elegir las pruebas de medida de los procesos cognitivos afectados más adecuadas en cada caso. Para ello necesita, más allá de la comprensión de la clínica del paciente, conocer los modelos teóricos procedentes tanto de la neuropsicología experimental como de la psicología cognitiva. La evaluación en manos de un profesional experto en neuropsicología es una fuente útil de información que garantiza, más allá de la interpretación cuantitativa, descriptiva o psicométrica practicada por otros profesionales no formados para ello, plantear explicaciones respecto al funcionamiento cognitivo del paciente y articular pautas de rehabilitación que, necesariamente, han de ser transmitidas tanto al afectado como a sus allegados.

Hace muy pocos años que el déficit predominantemente mnésico y ejecutivo en la encefalitis anti-NMDA es objeto específico de estudio. Los primeros trabajos describen este deterioro sobre la base de pruebas de cribado que, como no puede ser de otra manera, son demasiado generales. Así, en los estudios originales llevados a cabo por Dalmau et al [2,3], el test minimental (MMSE) se utiliza como medida para caracterizar el déficit. En nuestra opinión, esta prueba no permite alcanzar los objetivos que la evaluación neuropsicológica ha de pretender conseguir en la encefalitis anti-NMDA, pues no informa de la clase y grado de déficit, ni es adecuada para medir cambios ni mucho menos para plantear estrategias de rehabilitación eficaces. Si se analizan con detenimiento los resultados en los tests neuropsicológicos notificados por Vahter et al [14], descubriremos que las aportaciones del MMSE al conocimiento del estado cognitivo del paciente tanto al inicio como a lo largo de 18 meses son nulas. La misma situación ocurre en el caso descrito por Hayata et al [21], en cuya paciente el MMSE no capta el problema de memoria experimentado. Por ello planteamos que las bondades de este instrumento, entre las que se encuentran su fácil y posible administración para cualquier profesional, no justifican su uso en estos casos, mucho menos si es exclusivo [2,3].

Junto al MMSE, Vahter et al [14] utilizan pruebas mucho más adecuadas para la caracterización del tipo de merma cognitiva del paciente con encefalitis anti-NMDA, como el test de aprendizaje selectivo y facilitado de Buschke (FSRT) [26] o dos subtests de la WMS-R [27]. Como planteamos en un trabajo previo publicado en 2015 [28], el FSRT tiene una estructura que permite al profesional experto en neuropsicología realizar una interpretación teórica que apunte hacia un déficit de me-

moria predominantemente temporal-medial (déficit en la consolidación) o ejecutivo (déficit en las estrategias atencionales que operan con los contenidos de la memoria). Además de esta potencialidad, la observación pormenorizada de los datos ofrecidos por Vahter et al en 2014 indica que puede captar la evolución positiva que se produce en la memoria de la paciente. Respecto a la WMS-R, si bien los subtests elegidos se usan con frecuencia en neuropsicología experimental, consideramos que esta prueba ha quedado superada por sus versiones posteriores [29].

El análisis del conjunto de pruebas neuropsicológicas utilizada por Finke et al [8] también posibilita hacer interesantes reflexiones, aunque en su caso la medición se realiza en un único momento de la fase tardía de recuperación de los nueve afectados. Estos autores emplean una amplia batería neuropsicológica que, según describen, incluye atención (velocidad de procesamiento y dividida), memoria a corto plazo (verbal y visual), memoria de trabajo, memoria semántica episódica, funciones ejecutivas (planificación, inhibición, fluencia) e inteligencia general. Se nos antoja muy útil la utilización de una prueba de inteligencia general premórbida, aunque a la luz de los resultados descritos en la literatura, quizá resultara aún más provechoso contar con indicadores funcionales previos de la vida diaria de los pacientes que revelaran su ajuste anterior a la enfermedad, como, por ejemplo, la situación laboral, el ajuste social o la integración en la comunidad. Por otra parte, la elección del test de aprendizaje auditivo verbal de Rey nos parece menos adecuada, puesto que data de 1964 y ha quedado superada por el test de aprendizaje verbal de California [30], que le añade una estructura semántica interna en las listas de aprendizaje, de interferencia y de reconocimiento, y dos pruebas de recuerdo con claves semánticas, que se presentan después de las pruebas de recuerdo libre a corto y a largo plazo. Esta interesante estructura la reproduce el test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC), desarrollado y estandarizado en España [31].

A la luz de la bibliografía precedente, consideramos que la WMS-III [29] y el TAVEC [31] han de ser las pruebas de valoración de la memoria de primera elección en nuestro país en la encefalitis anti-NMDA, puesto que ambas permiten dar cuenta de la naturaleza del deterioro de la memoria, de su tipo y de su intensidad. Así, optaremos por la primera si el perfil amnésico del paciente es de tipo temporomedial, predominando la afectación de la fase de consolidación del proceso mnésico o de los

subsistemas esclavos de la memoria de trabajo (bucle fonológico y agenda visuoespacial), y convendrá aplicar el TAVEC si prevalecen los problemas de memoria secundarios al déficit en el uso de estrategias ejecutivas implicadas en la memoria (p. ej., procesos de repaso de los datos para almacenarlos en la memoria a largo plazo, uso de estrategias de organización de éstos en la memoria a largo plazo, acceso a los recuerdos previamente consolidados en la memoria a largo plazo) [32,33]. Además, la evaluación exhaustiva de las funciones ejecutivas puede completarse con pruebas que valoren sus componentes ejecutivos según el modelo de Tirapu y Luna [34]: velocidad de procesamiento, atención alternante, memoria de trabajo (actualización, mantenimiento y manipulación), acceso a la memoria semántica, ejecución dual, inhibición, flexibilidad cognitiva, planificación, *branching*/multitarea y toma de decisiones.

Rehabilitación cognitiva en la encefalitis anti-NMDA

Planteamos una rehabilitación neuropsicológica basada en la conceptualización realizada por Solhberg y Mateer en 1989:

- Inclusión de toda intervención cuyo fin es optimizar el procesamiento de la información de la paciente a fin de mejorar su funcionamiento en el entorno habitual (psicoeducación, neurofarmacología, neuropsicoterapia).
- Atención a los aspectos cognitivos, emocionales y conductuales.
- Utilización de técnicas compensatorias y restauración de funciones (estimulación cognitiva).

En nuestra opinión, y con el fin último de reducir la discapacidad generada por el impacto en la vida cotidiana de las alteraciones cognitivas, la intervención neuropsicológica debe incluir:

- *Psicoeducación*. Todo proceso de rehabilitación neuropsicológica debe iniciarse con una intervención psicoeducativa que, mediante la facilitación de información clara y especializada sobre el perfil de deterioro cognitivo que se ha detectado en las pruebas estandarizadas y su impacto tanto en el paciente como en el entorno, sirva como asiento para implementar las estrategias compensatorias del déficit y restauradoras de la función. Las intervenciones psicoeducativas van dirigidas tanto al afectado como a sus familiares/allegados y se dan a lo largo de todo el proceso de rehabilitación.

- *Estrategias compensatorias del déficit*. Se incluyen aquí las ayudas externas, las adaptaciones ambientales (incluido el entorno social) y el entrenamiento en habilidades metacognitivas. Consideramos importante que se establezcan en una fase temprana de la rehabilitación neuropsicológica, ya que su finalidad es mejorar el desempeño y la autonomía del paciente en la vida diaria y, dada su eficacia demostrada, mejoran los sentimientos de competencia y autocontrol, así como su estado emocional en general.
- *Estimulación cognitiva*. Entrenamiento directo de la función perdida (procesos de consolidación, estrategias ejecutivas implicadas en la memoria o síndrome disejecutivo) en casos con déficits cognitivos menos graves y suficiente conciencia del problema.
- *Neuropsicoterapia*. Trabajo sobre el impacto psicológico de la discapacidad generada por la sintomatología de la encefalitis anti-NMDA. Esta intervención se lleva a cabo cuando el paciente no sólo es consciente de la enfermedad, sino cuando sus recursos cognitivos le permiten tomar conciencia de la discapacidad. Afrontar el sentimiento de miedo a la enfermedad y de incertidumbre ante el futuro, promover la construcción de un *locus* de control interno que disminuya los sentimientos de impotencia y gestionar las emociones que genera la reincorporación a la vida previa que se interrumpió en pocos días o semanas son objetivos de la neuropsicoterapia en afectados por encefalitis anti-NMDA.

Conclusiones

La figura del neuropsicólogo clínico debe estar incluida en la detección y tratamiento de la encefalitis anti-NMDA, ya que los síntomas cognitivos son frecuentes durante el curso de la enfermedad y suelen persistir durante tiempo (meses o años), generando discapacidad y malestar emocional.

La neuropsicología puede proveer de marcos comprensivos que ayuden a entender los déficits cognitivos asociados a esta enfermedad. Sobre la base de estos modelos teóricos, el neuropsicólogo experto elegirá las pruebas de evaluación más adecuadas para cada caso, en función del perfil de deterioro y de los objetivos de la evaluación. La implementación e interpretación de estos instrumentos de medida de las funciones cognitivas por un profesional especializado permite articular programas de rehabilitación neuropsicológica que favorezcan el logro del ajuste personal y sociolaboral previo a la enfermedad.

Bibliografía

1. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604.
2. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuán J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
4. Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics* 2014; 55: 37-44.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
6. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
7. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 2015; 39: 19-23.
8. Finke C, Kopp UA, Pruss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 195-8.
9. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
10. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319: 774-6.
11. Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, Belger A, Karper LP, D'Souza DC, et al. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 137-43.
12. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 1996; 87: 1327-38.
13. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 2002; 297: 211-8.
14. Vahter L, Kannel K, Sorro U, Jaakmees H, Talvik T, Gross-Paju K. Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxf Med Case Reports* 2014; 12: 74-6.
15. Asai C, Morinaga A, Yamamoto K, Imamura T. Clinical course of recovery from cognitive dysfunction in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Nerve* 2014; 66: 1219-24.
16. Prüss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger KP. Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt* 2010; 81: 396-400.
17. Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica: los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clínico-inmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología* 2007; 22: 526-37.
18. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Gámez-Leyva G, Fernández-Buey MN, Conde A. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. Descripción de una paciente sin tumor asociado y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 50: 661-6.
19. Nadel L, Moscovich M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 217-27.
20. Moscovitch M, Westmacott R, Gilboa A, Addis DR, Rosenbaum RS, Viskontas I, et al. Hippocampal complex contributions to retention and retrieval of recent and remote episodic and semantic memories: evidence from behavioural and neuroimaging studies of normal and brain-damaged people. In Ohta N, MacLeod CM, Uttl B, eds. *Dynamic cognitive processes*. Tokyo: Springer-Verlag; 2005.
21. Hayata Y, Hamada K, Sakurai Y, Sugimoto I, Mannen T, Takahashi Y. Anti-glutamate $\epsilon 2$ receptor antibody-positive and anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody-negative lobar encephalitis presenting as global aphasia and swallowing apraxia. *Case Rep Neurol* 2014; 6: 291-6.
22. Tirapu-Ustárriz J, Muñoz-Céspedes JM. Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2005; 41: 475-84.
23. Bach LJ. Long term rehabilitation management and outcome of anti-NMDA receptor encephalitis: case reports. *NeuroRehabilitation* 2014; 35: 863-75.
24. Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2016-20.
25. Neyberg L, Cabeza R, Tulving E. PET studies of encoding and retrieval: the HERA model. *Psychon Bull Rev* 1996; 3: 135-48.
26. Buschke H. Selective reminding analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1973; 12: 543-50.
27. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-revised*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1987.
28. Luna-Lario P, Azcárate-Jiménez L, Seijas-Gómez R, Tirapu-Ustárriz J. Propuesta de una batería neuropsicológica de evaluación cognitiva para detectar y discriminar deterioro cognitivo leve y demencias. *Rev Neurol* 2015; 60: 553-61.
29. Wechsler D. *Adaptación al castellano de la escala de memoria de Wechsler-III*. Madrid: TEA Ediciones; 2004.
30. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1987.
31. Benedet MJ, Alejandre MA. *Test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones; 1998.
32. Chirivella J, Ferri J, Villodre R, Noé E. Cómo evaluar los déficits de memoria con daño cerebral adquirido. Test de aprendizaje verbal Complutense versus escala de memoria de Wechsler-revisada. *Neurología* 2003; 18: 12-7.
33. Guinea-Hidalgo, Luna-Lario P, Tirapu-Ustárriz J. Evaluación de la memoria en el daño cerebral adquirido: comparación entre la escala de memoria de Wechsler y el test conductual de memoria Rivermead. *Rev Neurol* 2009; 49: 240-7.
34. Tirapu-Ustárriz J, Luna-Lario P. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. In Tirapu-Ustárriz J, Ríos-Lago R, Maestú-Unturbe F, eds. *Manual de neuropsicología*. 2 ed. Barcelona: Viguera; 2011. p. 219-59.

Contributions of neuropsychology to anti-NMDA receptor antibody encephalitis: a literature review

Summary. Limbic encephalitis generated by anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies is an acute and severe neurological entity, which is more prevalent in young females and is associated to an underlying tumour. Since it leads to severe cognitive impairment, thought needs to be given to the contributions of neuropsychology to the diagnosis, development and treatment of the disease, which have received little attention from researchers to date. A review is conducted of the prior literature, evaluating the measurement of the cognitive symptoms (predominantly mnemonic and executive) associated to this disease. Valid, reliable neuropsychological instruments are proposed, and it is suggested that neuropsychological measures may be used as parameters to follow up these patients which help monitor their functionality in daily living once they have recovered from the acute phase. Similarly they can become a basis on which to assemble rehabilitation programmes that favour the accomplishment of personal autonomy and the patients' reintegration in the community. Nevertheless, we stress the need to include neuropsychologists and neuropsychiatrists in not only the detection but also the treatment of these patients so as to enable them to recover their personal independence and re-adapt to their natural settings.

Key words. Amnesic syndrome. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis. Cognitive rehabilitation. Rivermead Behaviour Memory Test. Wechsler Memory Scale-III.