



Caso clínico

Alteraciones de memoria secundarias a traumatismo craneoencefálico leve de dos años de evolución: Caso clínico

Secondary memory disorders to a two year evolution traumatic brain injury: Case report

Sharon Anahí Paredes-Chávez¹ y Humberto Rosell-Becerril²

¹ Estudiante de la Maestría en Psicología (Residencia en Neuropsicología Clínica, FES Zaragoza, UNAM)

² Profesor de asignatura A de la Maestría en Psicología (Residencia en Neuropsicología Clínica, FES Zaragoza, UNAM)

RESUMEN

Introducción. El traumatismo craneoencefálico (TCE) se relaciona con amnesia postraumática, aunque existe heterogeneidad en cada individuo dependiendo del lugar, extensión y gravedad de la lesión en el cerebro. Algunas técnicas de neuroimagen como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), utilizadas en el TCE leve no logran captar el nivel funcional del cerebro en este tipo de lesión. **Caso clínico.** Paciente masculino de 18 años con amnesia post-traumática (APT) de dos años de evolución, debido a un TCE leve. En la evaluación neuropsicológica se observaron síntomas de amnesia anterógrada y retrógrada, problemas en el registro y evocación de información visual y verbal en memoria de corto y largo plazo. Se observó debilidad en los factores de activación general inespecífica como defecto primario, afectando sistemáticamente a los factores de programación de la acción, así como la retención audio-verbal y visual. **Conclusiones.** Nuestros hallazgos sugieren que el TCE leve puede dejar secuelas de APT, debido a alteraciones en la función cerebral tanto a nivel cortical como subcortical. Al respecto, las afectaciones cognitivas encontradas pueden ayudar a identificar el factor neuropsicológico responsable de los problemas de la memoria observados en el TCE, a pesar de no detectar hallazgos en los estudios de imagen cerebral.

Palabras clave: Neuropsicología, amnesia postraumática, secuelas.

ABSTRACT

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) is related to post-traumatic amnesia, although there is heterogeneity in each individual depending on the location, extent and severity of the brain injury. Some neuroimaging techniques such as computed axial tomography (CAT scan), or magnetic resonance imaging (MRI scan), used in mild TBI, fail to capture the functional level of the brain in this type of injury. **Case report.** An 18-year-old male patient with a two year post-traumatic amnesia (PTA) due to a mild TBI, which occurred two years ago. Symptoms of anterograde and retrograde amnesia were detected in the neuropsychological evaluation, as well as problems in registering and evocating visual and verbal information of short and long-term memory were observed. Weakness in the non-specific general activation factors as primary defect was observed; systematically affecting the action programming factors as well as the audio-verbal and visual retention. **Conclusions.** Our findings suggest that mild TBI may leave PTA sequelae due to alterations in brain function at both levels, cortical and subcortical. In this regard, the cognitive impairments found can help identify the neuropsychological factor responsible for the memory problems observed in the TBI, despite not detecting findings in brain imaging studies.

Key words: Neuropsychology, posttraumatic amnesia, sequelae.

Correspondencia: Mtro. Humberto Rosell-Becerril
Email: huber00@gmail.com

Artículo recibido: 20 de junio de 2019
Artículo aceptado: 1 de julio de 2019

INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE), es definido como cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica, producido por accidentes de tráfico, laborales, caídas o agresiones. El daño cerebral, se genera por fuerzas externas como un impacto directo, una aceleración o desaceleración brusca o la penetración de algún objeto u ondas de explosión.¹

En México, el TCE es la tercera causa de muerte y afecta más a hombres que a mujeres, aproximadamente en una proporción de 3:1, y a la población entre 15 y 45 años.² El más frecuente es el TCE leve, y aun cuando quienes lo padecen tienen una probabilidad alta de sobrevivir, se pueden presentar alteraciones emocionales y cognitivas que pueden repercutir en su trabajo, escuela, familia y relaciones personales.³

Se considera TCE leve si presenta una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) de 13 a 15 en el servicio de urgencias y pérdida de conciencia de 30 minutos o menos.⁴ Entre las alteraciones neuropsicológicas se encuentra la amnesia postraumática (APT), que se refiere a una dificultad en la adquisición y evocación de nueva información, es decir, a un fallo en el registro continuo de las actividades diarias.⁵ Se considera una lesión leve cuando la duración de la APT varía entre 10 y 60 minutos, moderada cuando se sitúa entre 1-24 horas, grave entre 1-7 días y muy grave cuando supera los siete días.⁶ La manera en que se afecta la memoria y las secuelas a largo plazo dependen del lugar y la extensión de la lesión, y con frecuencia se asocia con patología medial temporal o diencefálica. El daño a estas estructuras generalmente conduce a amnesia anterógrada y alteraciones en el recuerdo y el reconocimiento.⁷ Por otra parte, los pacientes con lesión en el lóbulo frontal exhiben interrupciones en el proceso de memoria cuando el recuerdo depende de la organización, selección de búsqueda y verificación de la información almacenada; por lo que no se trata de una alteración en el sistema de memoria, sino de una o más de las funciones que la facilitan.^{8,9}

La mayor recuperación de un TCE se presenta dos años después del impacto que ocasionó la lesión.¹⁰ Sin embargo, las dificultades de memoria pueden seguir presentándose hasta siete años después del TCE, incluso cuando otras funciones están a nivel premórbido o casi premórbido y cuando se ha superado

la APT.¹¹ Generalmente la alteración de memoria consiste en problemas de adquisición y recuerdo de nueva información tanto semántica como episódica.¹²

De acuerdo con el enfoque histórico-cultural y la teoría de las unidades funcionales, se puede considerar que la probabilidad de daño cognitivo es consecuencia de una lesión en una zona específica correspondiente a un bloque funcional concreto. El análisis neuropsicológico se lleva a cabo a través del factor neuropsicológico, que refiere al trabajo que realiza una zona altamente especializada.¹³

Las alteraciones de memoria en un TCE se han vinculado con lesiones que involucran estructuras relacionadas con el segundo bloque funcional, afectando con mayor frecuencia al factor de retención visuo-verbal, seguido del de retención audio-verbal que suele presentarse con mayor severidad y de los factores percepción espacial.¹⁴

Debido a la heterogeneidad de los problemas amnésicos y las secuelas a largo plazo el objetivo del presente trabajo es identificar las alteraciones de memoria en un joven de 18 años, a dos años de haber presentado un TCE leve, así como los factores neuropsicológicos relacionados al proceso de memoria.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 18 años, de dominancia diestra, con 10 años de escolaridad, cursa el 2° semestre de la carrera técnica: Diseño industrial digital. Originario y residente de Ixtapaluca, Estado de México. En 2017 ingresó al servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca (HRAEI) acompañado de su madre, tras haber caído por las escaleras desde el primer piso.

Al ingresar al hospital, se encontraba orientado en lugar, desorientado en persona y tiempo, con alteración en la memoria a corto, mediano y largo plazo, normocéfalo con presencia de hematoma subgaleal occipital izquierdo (Figura 1), sin datos evidentes de fractura ni alteración cerebelosa, marcha normal, reflejos normales y puntaje de Glasgow de 15 puntos, por lo que fue diagnosticado con TCE leve. A inicios de 2019, presentó amnesia anterógrada y retrógrada postraumática de dos años de evolución y epilepsia

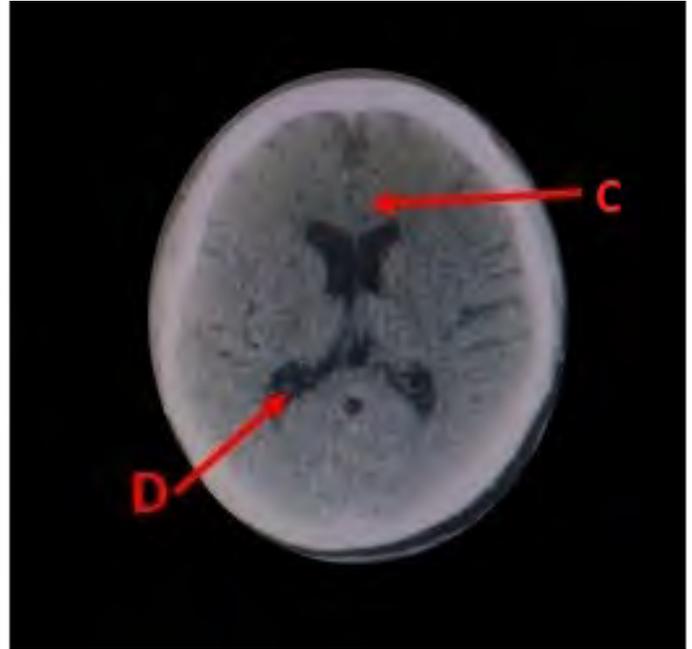
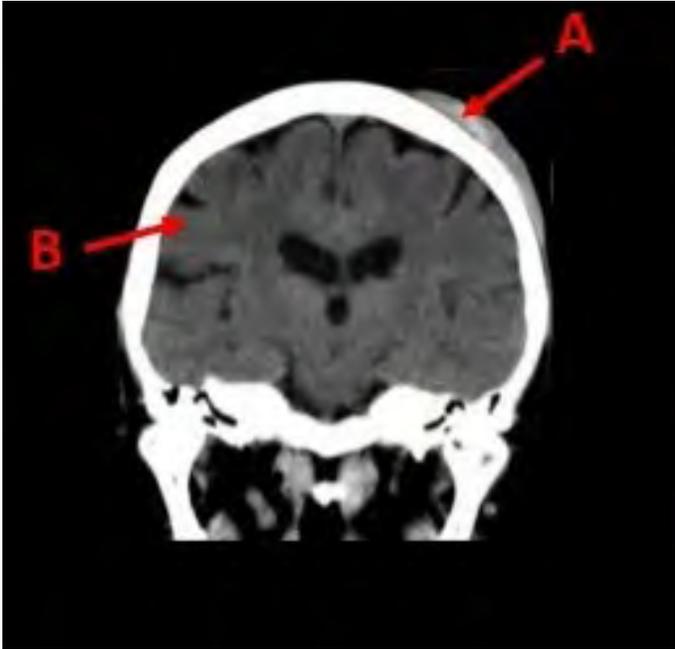


Figura 1. Hallazgos de la Tomografía Computarizada de Cráneo: (A) Tejidos blandos con hematoma subgaleal parietal posterior izquierdo. (B) Adecuada diferenciación de la sustancia gris y blanca. (C) Sistema ventricular supratentorial simétrico, sin desplazamiento de la línea media. (D) Calcificaciones fisiológicas de los plexos coroideos y glándula pineal.

sintomática debida a TCE leve, con tratamiento actual de valproato de magnesio 1500 mg diarios y brivaracetam 50mg diarios. La evaluación neuropsicológica se realizó en el HRAEI en tres sesiones.

A la evaluación neuropsicológica se presentó en compañía de su madre, en buenas condiciones de higiene y aliño. Se le observó con un buen nivel de alerta, orientado en persona, tiempo y espacio. En la entrevista, la madre refiere dificultad para recordar información previa al accidente. Sin embargo, estos problemas han sido inconsistentes a lo largo del tiempo, ya que después de presentar una convulsión o de dormir por largas horas esta condición puede modificarse, dándole la capacidad de recuperar la información de largo plazo y presentar solamente dificultades para acceder a la información reciente y posterior al accidente; estos problemas de memoria se observaron en las diferentes sesiones de evaluación.

En la primera sesión de la evaluación neuropsicológica, tanto la madre como el paciente refirieron síntomas característicos de amnesia retrógrada, debido a la dificultad para recordar información antes del accidente (eventos ocurridos en la infancia y adolescencia) así como conocimientos escolares previamente adquiridos (particularmente operaciones matemáticas complejas como multiplicación, división, raíz cuadrada, etc.) los

cuales tuvieron que ser reaprendidos para la reinserción escolar.

En la segunda sesión, la madre refirió dificultades para recordar eventos ocurridos después del accidente, condición que cambió tras haber presentado una convulsión. De acuerdo con lo reportado, no reconoció a los compañeros y profesores de su escuela, así como los temas anteriormente vistos. Asimismo, no recordó las actividades que se realizaron en la primera evaluación y a las personas que conoció.

Dada la información en la entrevista clínica se aplicaron los siguientes instrumentos de evaluación: Versión abreviada del programa integrado de exploración neuropsicológica Barcelona¹⁵, aprendizaje de palabras de Artiola¹⁶, figura compleja de Taylor¹⁷, escala clínica de memoria de Wechsler (WMS)¹⁸ y el cuestionario de quejas subjetivas de memoria (QSM).¹⁹

Al realizar un análisis neuropsicológico por procesos, la memoria y el aprendizaje demostraron mayor afectación, a diferencia de la atención, percepción, lenguaje, pensamiento y actividad motora gestual, los cuales se mostraron conservados. En cuanto a la memoria verbal y visual, como se observa en las puntuaciones de la figura compleja de Taylor (Figura 2) y del test de aprendizaje de palabras de Artiola (Cuadro

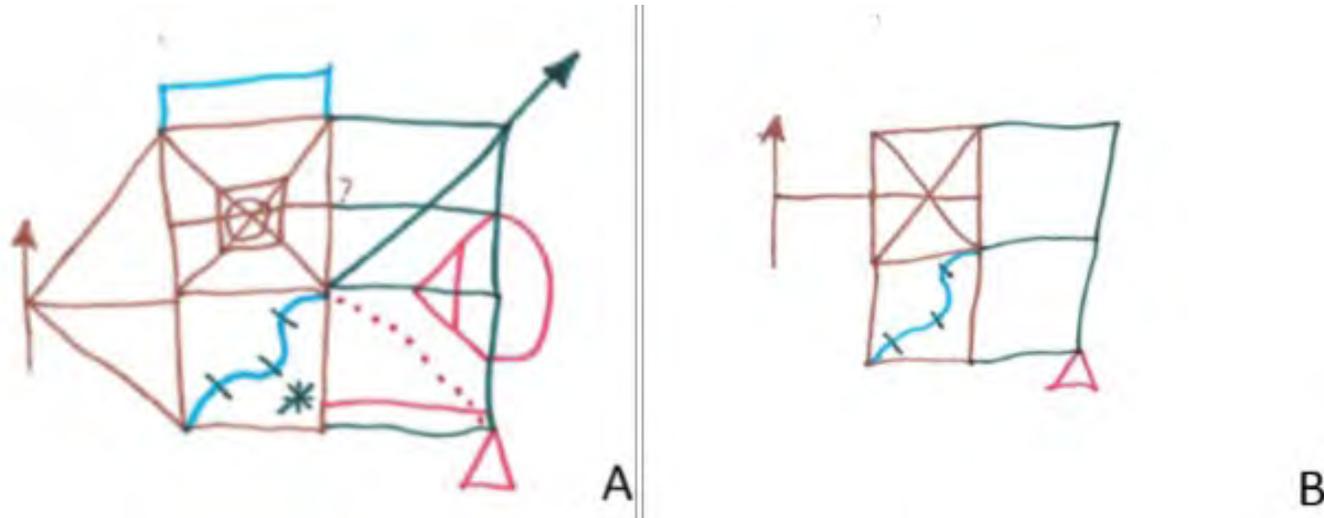


Figura 2. Figura compleja de Taylor. (A) Copia. Puntuación 34/36, tiempo 3,49'. El elemento 14, la fila de siete puntos en el cuadrante inferior derecho, presentó errores de adición. El resto de la figura fue copiada conforme al modelo. (B) Memoria inmediata. Puntuación 16/36, tiempo 3,21'. Caracterizada por omisión de los 10 elementos restantes y desplazamiento de los elementos 1 y 4, flecha y línea horizontal izquierda.

1), se aprecia pérdida de información en la fase de evocación debido a un mal registro de los elementos. En tareas de memoria inmediata, la evocación libre del contenido auditivo-verbal se presenta de manera desorganizada, mejorando el desempeño del recuerdo con preguntas dirigidas; esto facilita la recuperación en memoria diferida, presentando más elementos posteriormente. Las lagunas mnésicas que presentó fueron llenadas a través de inferencias sin cometer confabulaciones. En la ejecución del

recuerdo visuo-gráfico con interferencia, presentó pocos errores perseverativos, explicados por una falta de organización espacial en el registro.

Se observaron lentificaciones en tareas de lectura y escritura. Si bien realizaba una búsqueda activa de respuestas y una correcta selección de éstas, presentó mayor tiempo del requerido. Estas dificultades, responden al nivel premórbido del paciente, ya que presenta un problema de memoria debido al daño

Cuadro 1. Puntaje de las pruebas neuropsicológicas

Prueba	Puntuación
Test de aprendizaje de palabras de Artiola	Total
Ensayo 1	7
Ensayo 5	6
Lista B	6
Corto Plazo Libre	5
Corto Plazo Pistas	6 y 1 contaminación
Largo Plazo Libre	5
Largo Plazo Pistas	5
Índice de discriminación	11 palabras reconocidas 2 intrusiones
Escala Clínica de Memoria de Wechsler	Coefficiente de Memoria: 83



en las funciones ejecutivas, como se evidencia por los problemas en comprensión lectora. De acuerdo con lo reportado por la madre, presentó problemas en la adquisición del aprendizaje de lecto-escritura; la lectura no era una actividad de su agrado, por lo que no solía practicarla y, en la escuela primaria y secundaria utilizaba tabletas para escribir los apuntes ya que solía atrasarse realizando esta actividad.

En tareas verbales, muestra inestabilidad en el automonitoreo y regulación, viéndose afectada la capacidad de planear el discurso, así como una baja flexibilidad mental que le dificulta adaptarse a situaciones cambiantes en el contexto; sin embargo, es capaz de iniciar, mantener y concluir su actividad. Observándose errores relacionados con el factor de programación de la acción.

Además de la aplicación de los instrumentos de evaluación, se emplearon otras tareas para obtener información cualitativa de la amnesia (Cuadro 2); las cuales fueron llevadas a cabo con el apoyo de la madre del paciente, quién corroboró la información otorgada

por el paciente. En la segunda evaluación el paciente sufrió una convulsión días anteriores. De acuerdo con la madre, los síntomas de la amnesia retrógrada fueron distintos, pues era capaz de evocar recuerdos antes del golpe y no posteriores a este; manifestando síntomas de amnesia anterógrada.

DISCUSIÓN

El paciente de 18 años con diagnóstico de TCE leve, presenta problemas de memoria a corto y largo plazo correspondientes a ese padecimiento; sin embargo, los síntomas manifiestos, como el tiempo de duración de la APT, generalmente no se observan en TCE leve y no corresponden con lo reportado en estudios previos. Algunas investigaciones han reportado que la memoria de largo plazo después de un TCE no suele manifestarse con pérdida de información autobiográfica o del aprendizaje escolar; sino por dificultades en la memoria a corto plazo, problemas para aprender nueva información y quejas subjetivas de memoria, como olvidar detalles de una conversación, el lugar donde se dejaron los objetos, inseguridad en las actividades

Cuadro 2. Tareas adicionales para la evaluación de la amnesia

Tarea	Descripción	Desempeño
Fotografías familiares	Ante confrontación visual de fotografías personales, narrar la situación del recuerdo.	Fue capaz de evocar correctamente el recuerdo con ayudas visuales.
Objetos de casa	Se le solicitó que escogiera objetos, entre ellos, se encontraban algunos pertenecientes a su familia con algún recuerdo significativo.	Es capaz de reconocer objetos, relacionados a una situación y contexto.
Autobiografía	Se le solicitó escribir una autobiografía, con el extenso que él quisiera.	Mostró desinterés en realizar la tarea ya que manifestó explícitamente disgusto por hablar de su pasado; sin embargo, fue capaz de realizarlo.
Registro de recuerdos	Se les solicitó tanto a su madre como a él, realizar un registro diario de diferentes situaciones ocurridas un día anterior.	El paciente fue capaz de evocar durante 5 días un recuerdo adecuado de lo sucedido un día anterior, esto confirmado con los registros de la madre.

que se realizaron un día anterior, perder la noción del tiempo, la dirección de un lugar, etc.²⁰

Por otra parte, la memoria prospectiva en el TCE, comúnmente se ve afectada en lesiones de gravedad moderada o severa y aunque la lesión cerebral traumática afecta mayormente la recuperación de nuevos recuerdos más que antiguos, se han observado dificultades para recordar la información correcta en el momento necesario, manifestándose con problemas como recordar la palabra exacta cuando se está hablando, olvidar las actividades a realizar, olvidar fechas importantes (días festivos, cumpleaños), etc.²¹

Si bien las quejas subjetivas de memoria manifiestas por el paciente y las alteraciones en memoria de corto plazo concuerdan con las reportadas en otros estudios, las alteraciones de memoria de largo plazo relacionadas con los síntomas fluctuantes de la amnesia anterógrada y retrógrada del caso presentado, no son características de pacientes jóvenes con TCE leve. En este sentido, se ha señalado que si la APT dura varias semanas, la lesión cerebral puede conducir a daños cognitivos en los dominios de atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo o función ejecutiva que están presentes incluso 10 años después de la lesión.²² Las alteraciones cognitivas del lóbulo frontal asociado al TCE, se ocasionan porque la fuerza de un impacto en la cabeza tiende a transmitirse a la base, parte anterior y medial del lóbulo frontal;²³ presentándose alteraciones en todos los aspectos de la atención, organización y en el adecuado registro de información, afectando el funcionamiento de la memoria tanto verbal como visual.²⁴

La debilidad de los factores de retención tanto audio-verbal como visual y de programación de la acción, encontradas en el caso presentado, han sido relacionados con los síntomas de TCE y de las lesiones comúnmente asociadas. Sin embargo, la debilidad del factor de activación general inespecífica, podría explicar el porqué de la inestabilidad de los síntomas de memoria y de la causa inconsistente que provoca una modificación en la recuperación o pérdida de información, principalmente porque el sustrato anatómico corresponde con estructuras subcorticales profundas.¹³ En este sentido, el estudio de imagen del paciente no muestra alteración en zonas frontales o temporales mediales, lo cual podría indicar una alteración a nivel córtico-subcortical.

Por otra parte, es necesario considerar las crisis convulsivas como manifestación clínica del TCE, ya que pueden generar alteraciones conductuales, cognitivas e incluso afectivas. Para que se instaure la epilepsia postraumática, las crisis deben ocurrir una semana después del accidente, presentarse en el transcurso de un año y presentarse amnesia postraumática prolongada.²⁵ Se ha reportado que la epilepsia puede provocar alteraciones en la memoria, particularmente la amnesia epiléptica transitoria (AET), debido a que las crisis mnésicas son consecuencia de una activación en las estructuras temporales mediales sin activación isocortical. La AET, se asocia con pérdida acelerada de nueva información (horas o semanas), pérdida de memoria autobiográfica, episodios mixtos de amnesia anterógrada y retrógrada, apareciendo estos episodios en su mayoría al despertar, ya que la actividad epiléptica está asociada a la actividad sincrónica característica del sueño sin movimientos oculares rápidos. Las crisis son de carácter parcial complejo y sólo el 3% son de tipo tónico-clónico generalizadas.²⁶

Si bien, dichas características concuerdan con los síntomas del paciente, el diagnóstico diferencial incluye traumatismo craneoencefálico. Asimismo, los síntomas de amnesia anterógrada en este tipo de epilepsia son reversibles con medicamento anti-epiléptico.²⁷ No obstante, no se descarta el compromiso del lóbulo temporal medial por los síntomas observados durante la evaluación neuropsicológica del paciente, así como el efecto de la actividad epiléptica en los problemas mnésicos.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados confirman que la inestabilidad de la memoria tanto verbal como visual, manifestada por síntomas de amnesia retrógrada y anterógrada, así como la dificultad tanto en el registro como en la fase de evocación, están vinculadas con la debilidad en los factores de retención audio verbal, de retención visual y programación de la acción. Por tal motivo, nuestros hallazgos sugieren que las alteraciones de memoria después de un traumatismo craneoencefálico son propiciadas por un daño en el factor de activación general inespecífica que afecta sistémicamente la correcta función de los factores antes mencionados, resultando como el defecto cognitivo principal.



AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Hernando LA, Rodríguez M, Sánchez-Izquierdo R. Soporte Vital Avanzado en Trauma. Madrid: Masson; 2000.
2. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. Estadísticas vitales SSA/DGEI. Traumatismo craneoencefálico del niño y del adolescente. México: INEGI; 2006.
3. McMahon PJ, Hricik A, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Lingsma HF, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 2014; 31(1): 26–33.
4. Kay T, Harrington DE, Adams R. American Congress of Rehabilitation Medicine, Head Injury Interdisciplinary Special Interest Group. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 1993; 8(3): 86–87.
5. Levin HS, Benton AL, Grossman RG. Neurobehavioral consequences of closed head injury. New York: Oxford University Press; 1982.
6. Forrester G, Encel J, Geffen G. Measuring post-traumatic amnesia (PTA): an historical review. *Brain Inj*. 1994; 8(1): 175-184.
7. Aharon-Peretz J, Tomer R. Traumatic brain injury. In: Miller BL, Cummings JL, editors. *The human frontal lobes; functions and disorders*. 2nd ed. New York: The Guildford Press; 2007. p. 540–551.
8. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford press; 2004.
9. Jin-Sung M, Oh-Lyong K, Wan-Seok S, Boon-Hoo K, Yeol J, Dai-Seg B. Memory Dysfunctions after Mild and Moderate Traumatic Brain Injury: Comparison between Patients with and without Frontal Lobe Injury. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46(5): 459-467.
10. Engberg AW, Teasdale TW. Psychosocial outcome following traumatic brain injury in adults: a long-term population-based follow-up. *Brain Injury*. 2004; 18(1): 533-545.
11. Brooks, D.N, Campsie, L., Symington, C., Beattie, A. McKinlay, W. The effects of severe head injury on patients and relative within seven years of injury. *J Head Trauma Rehabil*. 1987; 2(3): 1-13.
12. Ariza M, Pueyo R, Serra JM. Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Anal Psicol*. 2004; 20(2): 303-316.
13. Luria A. *Funciones corticales superiores del hombre*. 2nd ed. México: Fontamara; 2011.
14. Chantsoulis M, Mirski A, Rasmus A, Kropotov J, Pachalska M. Neuropsychological rehabilitation for traumatic brain injury patients. *Ann Agric Environ Med*. 2015; 22(2): 368-379.
15. Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica Test Barcelona. 2a ed. Barcelona: Masson, 2005.
16. Artiola F, Hermsillo-Romo D, Heaton RKI, Pardee RE. *Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español*. Tucson AR: mPress; 1999.
17. Taylor LB. Localization of cerebral lesions by psychological testing. *Clin Neurosurg*. 1969; 16(1):269–287.
18. Wechsler D. *Escala de Memoria de Wechsler*. México: TEA; 2004.
19. Youn JC, Kim KW, Lee DY, Jhoo JH, Lee SB, Park JH, et al. Development of the Subjective Memory Complaints Questionnaire. *Dementia Geriatr Cogn Disord*. 2009; 27(1): 310-317.
20. Dunning DL, Westgate B, Adlam ALR. A meta-analysis of working memory impairments in survivors of moderate-to-severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2016; 30(1): 811-819.

21. Palacios EM. Structural and functional connectivity alterations and their relationship with cognitive impairment in traumatic brain injury. [dissertation]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2013.
22. Ponsford J, Draper K, Schonberger M. Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: its relationship with demographic, injury severity, and cognitive and emotional status. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008; 14(2): 233-242.
23. Zitnay GA. Lessons from national and international TBI societies and funds like NBIRTT. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 93: 131-133.
24. Dikmen SS, Corrigan JD, Levin HS, Machamer J, Stiers W, Weisskopf MG. Cognitive outcome following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehab.* 2009; 24: 430-438.
25. Casas C. Traumatismo craneoencefálicos. En: Asociación Española de Pediatría. *Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica.* Madrid: AEP; 2008. p. 118-128.
26. Razavi M, Barrash J, Paradiso S. A longitudinal study of transient epileptic amnesia. *Cogn Behav Neurol.* 2010; 23(1): 142-145.
27. Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain.* 2008; 131(1): 2243-2263.