



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Facultat de Psicologia (Ψ)

**NEUROPSICOLOGÍA DE LOS ESTADOS ALTERADOS DE LA
CONCIENCIA: CRITERIOS CLÍNICOS, PRONÓSTICOS Y DIAGNÓSTICOS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: **Joan Ferri Campos**

Dirigida por: **Dr. Raúl Espert Tortajada**
Dr. Enrique Noé Sebastián

Valencia, 26 de Octubre 2015

El Dr. Raúl Espert Tortajada, Profesor Titular de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia y el Dr. Enrique Noé Sebastián Neurólogo y Director de Investigación del Servicio de NeuroRehabilitación de los Hospitales Nisa

CERTIFICAN

Que la tesis doctoral presentada por Don Joan Ferri Campos, con el título “Neuropsicología de los Estados Alterados de la Conciencia: Criterios Clínicos, Pronósticos y Diagnósticos” ha sido realizada bajo su dirección y que tras haberla examinado hacen constar su autorización para que se realicen los trámites conducentes a su defensa

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Valencia a 26 de Octubre de 2015

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'R' followed by a smaller 'E' and 'T'.

Fdo. Raúl Espert Tortajada

A handwritten signature in black ink, featuring a large, circular 'E' followed by a smaller 'N' and 'S'.

Fdo. Enrique Noé Sebastián

AGRAÏMENTS

Gràcies a totes les persones que de alguna manera u altra han fet possible este treball:

Manu, Miguel Angel, Sami, Reme, Carmen, Estefanía, Nicolás, Verónica, Jose Antonio, Joaquin, Irene, Vicent, Santiago, Ana, Carlos, M^aAngeles, Ramiro, Miguel Angel, M^aJosé, Celia, Sergio, Raquel, Julia, M^a José, Javier, Eva, Francisco Javier, Rogelio, Estefania, Josep Lluís, Ana, Elena, Nacho, Ernesto, Irene, Pilar, Jesús, David, Fernando, Hassan, Francisco, Marisa, Juan José, Jonathan, M^aJosé, José Alberto, Esther, Nati, Beatrice, Roberto, Modesto, Antonio, Cristóbal, Fausto, José Enrique, Mariano, Josep, Ernesto, Arturo, Manuel, Miguel, Salvador, Joaquin, Sergio, Jesús, Vicente, Francisco, Paco, Jesús, Jesús, Nicolás, Manuel, M^aCarmen, Pablo, Ernesto, José Vicente, Jelani, Joaquin, José Luis, Pilar, Licinio, José Luis, Ana, Bartomeu, Carmen, Raquel, Julio, José, Antonio, Luis, Esther, Dolores, Gonzalo, Alberto, Gloria, Margarita, Nieves, Nuria, José, David, Antonio, Eloy, Emigdio, Francisco Javier, Rebeca, Arturo, Julio, Noemí, Laurentino, Angela, Nerea, Paco, Edgar, Salvador, Antonio, Julián, Pilar, Cristina, Juan Carlos, Carlos, Manuel, Angel, Andrea, Jeroen, Cristina, Matildo, Beatriz, Gabriel, José Luis, Sonia, José Luis, Magnolia, Manel, Elena, Vicente Carlos, Isidora, Mimun, Elvira, Eugenio, Rosa, Rafael, Raquel, Miguel, Raúl, Marieta, Amparo, Antonio, Julio, Manuel, Enrique, Sergio, Lamine, Adrián, Elodie, Antonio, José, Nuria, Saray, Desamparados, Rosa Isabel, Josefa, Vicente, Jesús, Salvador, María Teresa, José, Miguel, Matias, Gerard Philip, Federico, Laura, Miguel, Gaspar, Elisabeth, Joaquin, Luis Miguel, Antonio Jesús, Evaristo, Monserrate, José, José, Ramadhan, Carmen, Andrés, Sonia, Sara, Nestor, Pedro, Teodor, Carmen, Juan Vicente, Vicente, Lourdes, Raúl, Alba, Raúl, Quique, Belén, Carol, Loles, Pau, Carmen, Desi, Myrtha, Laura, Belén, M^a Carmen, Natalia, José, Alia, Paloma, Ana, Amparo, Maria, Puri, Silvia, Nuria, David, José, María, Raquel, América, Sabri, Emilia, Bea, María, Miriam, Marina, Mariana, Isabel, Paco, María, Roberto, Gerardo, Yolanda, Manolo, Ximo, José Luis, Rafa, Marisa, Javier, José Manuel, Javi, David, Josep, Enrique, Encar, Sara, María, Mama, Papa, Ivet, Guillem i Olga.

INDICE.

1	Revisión histórica	17
	a. Antes de 1972: Primeras descripciones clínicas.....	18
	b. 1972: El nacimiento del “Estado Vegetativo”.....	21
	c. Después de 1972: En busca de criterios diagnósticos.....	22
	d. Desde los ‘90 hasta la actualidad.....	24
2	Criterios Clínicos	38
	a. Introducción.....	39
	b. Coma.....	40
	c. Estado Vegetativo.....	41
	d. Estado de Mínima Conciencia.....	43
3	Epidemiología	46
	a. Introducción.....	47
	b. Prevalencia.....	48
	c. Incidencia.....	51
	d. Conclusión.....	53
4	Neuropatología	54
	a. Bases neurales de la Conciencia.....	55
	b. Neuropatología de los Estados Alterados de la Conciencia.....	56
5	Pronóstico y Evolución Clínica	59
	a. Introducción.....	60
	b. Mortalidad.....	61
	c. Recuperación del Nivel de Conciencia.....	63
	d. Recuperación de la Función.....	66
6	Exploraciones Complementarias	70
	a. Electroencefalograma.....	71
	b. Potenciales Evocados.....	72
	c. Estudios de Neuroimagen Estructural.....	73

d.	Estudios de Neuroimagen Funcional:	
i.	Fundamentos de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).....	74
ii.	Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en los Estados Alterados de la Conciencia.....	77
7	Metodología	81
a.	Estudios de Validación Clínica.....	82
b.	Estudios de Neuroimagen con FDG-PET.....	83
8	Justificación de las Investigaciones	85
9	Publicaciones	92
a.	“Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves”. Rev Neurol. 2009 Jul 16-31;49 (2):58-63. L. de la Cueva, E. Noé, R. Sopena, D. López-Aznar, J. Ferri, C. Colomer, C. Martínez, P. Abreu, E. Uruburu, N. Lull, M. Robles, J. Chirivella.....	94
b.	“Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: Relationship with consciousness and cognition” Brain Inj 2010;24(9):1098-107. Nuria Lull, Enrique Noé, Juan José Lull, Javier García-Panach, Javier Chirivella, Joan Ferri, Diego Lopez-Aznar, Pablo Sopena, Montse Robles.....	99
c.	“A Voxel-based analysis of PDG-PET in traumatic brain injury: regional metabolism and relationship between the thalamus and cortical areas”. Journal of Neurotrauma. 2011 Sep; 28(9):1707-17. García-Panach J, Lull N, Lull JJ, Ferri. J, Martinez P, Sopena C, Robles M, Chirivella J, Noé E.....	109

d. “Utilidad clínica de la versión en castellano del Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validación en pacientes con ictus”. Neurología. 2012 May; 27(4):216-224. Romero M, Sánchez A, Marín C, Navarro MD, Ferri. J, Noé E.	120
e. “Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study With the Spanish Version of the Coma Recovery Scale–Revised”. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Mar;93(3):428-33. Noé E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, García-Panach J, Rivero S, Moliner B, Ferri. J	129
f. “Del Estado Vegetativo al Síndrome de Vigilia sin Respuesta: una revisión histórica”. Rev Neurol 2012; 55 (5): 306-313. Noé E, Moliner B, O´Valle M, Balmaseda R, Colomer C, Navarro MD, Ferri. J.	147
g. The Spanish version of the coma recovery scale-revised: Events on a correct timeline” Brain Inj, Early Online: 1–2 . Ferri. J, Noé. E, Llorens. R.....	155
10 Resultados.....	157
11 Conclusiones.....	164
12 Bibliografía.....	167

INDICE TABLA

Tabla 1. Criterios de la <i>Multi-Society Task Force</i> (1994).....	25
Tabla 2. Criterios diagnósticos: <i>Comité de Asuntos Éticos de la Asociación Americana de Neurología</i> (1993).....	26
Tabla 3. Criterios del <i>Congreso Americano de Medicina Física y Rehabilitación</i> (1995).....	28
Tabla 4. Criterios de Estado de Mínima Conciencia del <i>Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup</i> (1995).....	29
Tabla 5. Criterios Estado de Mínima Conciencia del <i>Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup</i> (2002).....	31
Tabla 6. Criterios del <i>Royal College of Physicians of London</i> (1996).....	33
Tabla 7. Criterios del <i>Royal College of Physicians of London</i> (2003).....	34
Tabla 8. Criterios diagnósticos de la <i>Academia Americana de Neurología</i> (Modificado de Giacino 2002).....	45
Tabla 9. Tasas de prevalencia de estado vegetativo (EV) y estado de mínima conciencia (EMC) por millón de habitantes (PMH).....	51
Tabla 10. Tasas de Incidencia por millón de habitantes de pacientes en Estado Vegetativo en diferentes países.....	52
Tabla 11. Porcentaje de pacientes en EV al mes que persisten en EV a lo largo del tiempo.....	53
Tabla 12. Estudios pronósticos en pacientes en Estado Vegetativo.....	65

Tabla 13. Estudios pronósticos que han incluido pacientes en Estado de Mínima Conciencia.....	69
--	----

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	40
Figura 2.....	42
Figura 3.....	45
Figura 4.....	58
Figura 5.....	75
Figura 6.....	76

ABREVIATURAS

AAN – Asociación Americana de Neurología

AMA – Asociación Médica Americana

AMM – Asociación Médica Mundial

APT – Amnesia Postraumática

CRS-R – Coma Recovery Scale-Revised

DAD – Daño Axonal Difuso

DRS – Disability Rating Scale

EEG – Electroencefalograma

EMC – Estado de Mínima Conciencia.

EV – Estado Vegetativo.

EVyEMC – Estado Vegetativo y Estado de Mínima Conciencia.

FDG – Fluorodesoxiglucosa.

FDG-PET – Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa.

fMRI – Imagen de Resonancia Magnética Funcional

GCS – Escala de Coma de Glasgow

GOS-E – Glasgow Outcome Scale Extended

ICC – Coeficiente de correlación intraclass

MAST – Mississippi Aphasia Screening Test

MSTF – Multi-Society Task Force

PET – Tomografía por Emisión de Positrones

TAC – Tomografía Axial Computerizada

TAVEC – Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

TBDA – Evaluación de la Afasia y Trastornos Relacionados

TCDB – Traumatic Coma Data Bank

TCE – Traumatismo Craneoencefálico

RMN – Resonancia Magnética

WAIS – Escala de Inteligencia de Wechsler

RESUMEN

El daño cerebral adquirido constituye en la actualidad un importante problema sociosanitario. Entre 30-40% de pacientes con graves lesiones cerebrales tendrán una alta discapacidad con niveles alterados de la conciencia. Estos pueden originarse por lesiones corticales difusas y/o por lesiones localizadas en el troncoencéfalo, lugar donde se halla el sistema activador reticular ascendente. Otras estructuras encefálicas relacionadas son el córtex de asociación o el tálamo medial entre otras. Es necesario unificar criterios, protocolizar las valoraciones, así como validar herramientas de diagnósticos ya que son prácticamente inexistentes en este campo. Es importante poder describir la nomenclatura, las características clínicas, presentando una revisión histórica de los diferentes términos que la literatura médica ha utilizado para la descripción de los pacientes con estados alterados de conciencia. Una importante aportación para un adecuado estudio es realizar la validación de escalas internacionales a la población española. La primera escala escogida es la “*Coma Recovery Scale-Revised*” (CRS-R), fue descrita inicialmente por Giacino et al. en 1991 y revisada por Giacino y Kalmar en 2004. Fue desarrollada para diferenciar a los pacientes en estado vegetativo de los pacientes que se encuentran en mínima conciencia y para identificar a aquellos pacientes que salen del grupo de pacientes con bajo nivel de conciencia. La otra escala validada es la “*Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp)*”, descrita por Nakase-Thompson en 2004. Esta escala se utiliza como batería de cribado de las alteraciones del lenguaje en pacientes que han sufrido un ictus. Para nuestro grupo de pacientes con bajo nivel de conciencia, nos sirve en aquellos pacientes que mejoran su nivel de conciencia y empiezan a establecer comunicación. Para completar el estudio, se realizó diagnósticos del metabolismo de glucosa en estructuras cerebrales, centrando nuestro foco de estudio sobre las estructuras profundas, como son el tálamo, los ganglios basales o el tronco del encéfalo, utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET).

ABSTRACT

Disorders of consciousness are a major public health challenge. While the prevalence of these disorders is increasing, the percentage of diagnostic errors and failures in prognosis is still too high, all of which is generating a new social and healthcare problem. Most of these difficulties are due to the lack of consensus or the absence of information on how, when and why these patients should be assessed. This thesis includes, through various national and international articles published by the author, clinical and neuroimage data focused on a sample of patients with disorders of consciousness, including both patients in Vegetative State, and in a Minimal Consciousness State. The aim of this thesis is to help all the professionals who are dedicated to the care of these patients, to improve their diagnosis, increase their ability to make a better prognosis and to enhance their understanding of the causes that provoke these disorders through the study of cerebral metabolism assessed with positron emission tomography (FDG-PET). This thesis includes the clinical validation in Spanish population of two international assessment scales that have proved to be most useful in this population, as the "Coma Recovery Scale-Revised" (CRS-R), and the "Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp)." The aim is to provide the clinician with simple and powerful tools, in terms of statistical analysis, to allow the diagnosis of the different clinical situations that converge in these disorders. In parallel to the validation studies, the analysis of the brain structures involved in maintaining "arousal" and "awareness", performed in this thesis, has demonstrated, both with qualitative and quantitative methods (voxel-based analysis), a special vulnerability of the thalamus, and specifically of the cortico-thalamus-cortical connections of these patients, opening the door to future therapeutic interventions. In conclusion this paper provides the clinician with the tools and the information required to make a correct approach to the diagnosis of these disorders. Also, our data from PET studies can contribute to a better knowledge of the neurobiological basis that generate these states in an effort to improve diagnosis and prognosis.

1.REVISIÓN HISTÓRICA

1. REVISIÓN HISTÓRICA

a. ANTES DE 1972: PRIMERAS DESCRIPCIONES CLÍNICAS

La conciencia, y la pérdida o alteración de la misma a causa de una lesión cerebral ha acaparado literatura médica, filosófica y legal desde hace siglos. De acuerdo a la tradición sumeria, hace unos 3000 años AC, los estadios de coma, tal y como se conciben actualmente, se debían al efecto de algún efecto espiritual del espíritu *alû*. En una sociedad guerrera como la mesopotámica las descripciones de casos de traumatismos y sus consecuencias neurológicas son frecuentes en los textos o bajorrelieves de la época. Lamentablemente los avances médicos de la época no permitían una supervivencia lo suficientemente prolongada, y no es hasta finales del siglo XIX en que disponemos de la primera referencia en la literatura médica sobre estados prolongados de alteración de la conciencia. En 1899 cuando Rosenblath describe el extraño estado “*entre el adormecimiento y el estado de vigilia*” (del inglés: *asleep and awake*) en el que se mantuvo durante ocho meses una joven acróbata tras permanecer dos semanas en coma por un traumatismo [1].

A partir de 1940, aparecen en la literatura algunas descripciones de casos aislados con estados prolongados de pérdida de conciencia después de traumatismos craneoencefálicos. La mayor parte de estos artículos son descripciones clínicas, sin un acuerdo global en la nomenclatura para definir los términos clínicos ni el estado global de cada uno de los casos. Uno de los primeros términos empleados para describir a estos pacientes fue el de “*síndrome apálico*” (del alemán: “*das Apallisch*” y del latín: “*Pallium*”). Este término fue empleado por primera vez en 1940 por Krteschmer [2] y posteriormente por Gerstenbrand para describir el estado de dos pacientes con periodos de vigilia pero sin aparente contenido consciente. La descripción inicial de Krestchmer incluía dos pacientes con una afectación cortical masiva, en un caso por una disparo y en otro por una panencefalitis subaguda. Muy acertadamente, Krestchmer hipotetizó que estos estados podrían ser el resultado de una pérdida masiva y bihemisférica de la funcionalidad cortical

con preservación de la funcionalidad del tronco cerebral. El término *síndrome aplico* ha seguido empleándose hasta la fecha en la literatura europea con diversas acepciones como “*síndrome dispálico o apálico incompleto*” (del inglés. “*dyspallyc or incomplete apallic síndrome*”) para incluir pacientes que no cumplían con la descripción clínica completa de este estado, reflejando por primera vez la heterogeneidad en signos clínicos que presenta esta población.

Un año después del artículo de Krestchmer, en 1941, Hugh Cairns introdujo el término “*mutismo acinético*” (del inglés: “*akinetic mutism*”) para describir el estado de una joven que aunque se mostraba despierta tal y como reflejaba el hecho de que era capaz de realizar seguimiento visual, presentaba una marcada ausencia de movimientos espontáneos o dirigidos y lenguaje, en relación con un craneofaringioma de III ventrículo [3]. La controversia sobre las bases neuropatológicas, con casos de predominio de afectación troncoencefálica y casos con afectación predominante fornto-mesial, así como sobre las peculiaridades clínicas de esta entidad clínica persisten hasta la fecha, si bien la mayoría de autores mantiene el término “*mutismo acinético*” pero integran estos casos como una subcategoría de los pacientes en “*estado de mínima conciencia*”, como luego veremos. A finales de los años 40, Duensing acuñó el término “*síndrome anoético*” (del inglés: “*anoetic syndrome*”) para describir una serie de pacientes con lesiones frontales que presentaban signos de vigilia pero una ausencia completa de comunicación. El término “*coma prolongado*” o estado de “*inconsciencia prolongada*” (del francés: “*coma prolongé*”) fue definido por LeBeau para un grupo de pacientes que habían sobrevivido meses después de una lesión cerebral y que mantenían preservadas sus funciones vegetativas pero con una ausencia de respuestas voluntarias.

A partir de 1952, ocurrió una auténtica revolución en los cuidados intensivos que genera un incremento significativo en el número de casos con alteración crónica de la conciencia. En ese año, Bjorn Ibsen empleó un novedoso sistema de ventilación asistida para tratar enfermos con poliomielitis avanzada y afectación neuromuscular respiratoria [4]. El invento es rápidamente aplicado a pacientes en coma de origen neurológico y a partir de

esa fecha, el concepto cardiocéntrico de muerte (entendido como el cese irreversible de la actividad cardiorrespiratoria) pasó a hacerse neurocéntrico.

En 1956 Strich, realizó una descripción clínica de cinco casos de pacientes que habían sobrevivido entre 5 y 15 meses después de un TCE y acuñó el término de *demencia postraumática* (del inglés: “*severe traumatic dementia*”) [5]. En dicha descripción los pacientes mostraban una “*ausencia casi completa de respuesta a pesar de que yacían despiertos la mayor parte del tiempo y mostraban una extrema indiferencia al entorno*”. En su descripción Strich destacaba la similitud entre la severa degeneración de la sustancia blanca entre sus casos y el inicialmente descrito por Rosenblath en 1899. El propio Strich empleó este mismo término posteriormente para denominar una serie de casos más cercanos al significado actual del término pues incluía una serie de pacientes con una afectación severa tras un TCE pero que demostraban algunos signos de interacción consciente con el entorno. Hoy en día este término se reserva de acuerdo a los criterios del DSM-V para aquellos casos de origen pos-traumático en los que existe una afectación severa y difusa de las funciones cognitivas con repercusión funcional, pero en los que no existe afectación de su nivel de conciencia.

Durante los años siguientes una gran variedad de nombres, entre los que destacan: “*estados de alteración crónica de la conciencia*” (del inglés: “*chronic conscious disturbances*”), “*coma vigil*” (del francés: “*vigilant coma*”), “*hipersomnia prolongada o continúa*” (del francés: “*hypersomnies continues ou prolongees*”), “*estupor hipertónico post-comatoso*” (del francés: “*stupeur hypertonique post-comateuse*”), “*coma persistente*” (del inglés: “*persistent coma*”), o “*estado de ausencia de respuesta duradero*” (del inglés: “*prolongued disorder of responsiveness*”), entre otros, aparecieron en la literatura para describir estos casos. El acrónimo “*coma vigil*” ha sido frecuentemente empleado en nuestro medio aunque su origen se remonta a la descripción en la literatura francesa.

El primer uso del término “*vegetativo*” aplicado a este estado clínico aparece en 1961 por Arnaud quien acuñó el término “*vida vegetativa*” (del

francés: “*vie vegetative*”) para describir una serie de casos “entre la vida y la muerte” tras un TCE [6]. Posteriormente, en 1971, Vapalahti y Troup emplearon el término “*supervivencia vegetativa*” (del inglés: *vegetative survival*) en una serie de casos tras un TCE severo, si bien dichos autores no realizaron una descripción clínica de las características de este estado [7].

b. 1972: EL NACIMIENTO DEL “ESTADO VEGETATIVO”

En 1972 Jennett y Plum, en un intento para acabar con la confusión taxonómica generada durante las décadas anteriores, proponen en su artículo de referencia titulado “un síndrome en busca de un nombre” (del inglés: “*a syndrome in search of a name*”), publicado en el número de abril de la revista Lancet, el término “*estado vegetativo persistente*” (del inglés: “*persistent vegetative state*”) [8]. El concepto de sistema Nervioso Vegetativo a 1880 cuando Bichat dividió el sistema nervioso en animal y vegetal; el primero encargado de la interacción de la persona con su ambiente a través del aparato locomotor y los órganos de los sentidos y el segundo encargado de las funciones nutricionales del cuerpo. La elección del término proviene de la descripción del diccionario Oxford English de los términos: “*vegetar*” (del inglés: “*to vegetate*”) como “*vivir una mera vida física desprovista de actividad intelectual e interacción social*” y del término “*vegetativo*” como “cuerpo orgánico capaz de crecer y desarrollarse pero desprovisto de sensaciones y pensamientos”. La descripción inicial de este estado incluía pacientes que “*estaban conscientes pero que no eran conscientes*” (del inglés: “*wakefulness without awareness*”). Los principales signos clínicos en estos casos eran la ausencia de respuestas adaptativas al entorno y la ausencia de cualquier evidencia de funcionamiento de la mente, tanto en la recepción de información como en la integración y realización de conductas dirigidas, en pacientes con largos periodos de alerta. La larga lista de términos anteriores fue descartada por lo autores por distintas razones que pueden ser de interés. Los términos “*descerebración*” y “*decorticación*” se descartaron por reflejar únicamente una disfunción motora (postural) más que una alteración del estado de conciencia. El término *mutismo acinético*, tradicionalmente asociado al de coma vigil se descartó por reflejar preferentemente la ausencia de lenguaje y movilidad pero

no necesariamente la afectación del nivel de conciencia, por la variabilidad de su presentación y por la posibilidad de recuperación. El término *apático* (que infiere una afectación del paleocortex) resultaba poco familiar para muchos profesionales. A pesar de estas razones, quizás la razón de más peso que justifique la amplia aceptación de este término entre la comunidad médica es que forma parte de una de las categorías de la Escala de Resultados de Glasgow (del inglés: *Glasgow Outcome Scale*) propuesta por Jennett y Bond en 1975 [9]. Esta escala ha sido ampliamente aceptada como medida universal en el ámbito clínico y básico de evolución en los pacientes que sobreviven a un coma de origen traumático o no traumático.

Curiosamente, ya en esta primera descripción, los autores describieron casos con episodios ocasionales e “*movimientos oculares coordinados o incluso movimientos de las manos hacia un estímulo doloroso*” reflejo de nuevo de la heterogeneidad semiológica de estos pacientes, pero sin llegar a profundizar en mayores clasificaciones diagnósticas. Acertadamente en esta primera descripción los autores no se manifiestan sobre la reversibilidad de este cuadro y prefieren acuñar el adjetivo “*persistente*” por ser más preciso que el empleado hasta entonces “*prolongado*”, pero no tan categórico como el de “*permanente*” o “*irreversible*”. El segundo aspecto relevante es que los autores evitan en su definición hacer referencia a cualquier localización anatómica o a cualquier anomalía neuropatológica específica, fiel reflejo de la heterogeneidad neuropatológica posteriormente confirmada. El tercer aspecto acertadamente reflejado en su publicación es la imposición de un diagnóstico clínico basado en una precisa exploración de cualquier signo, respuesta o conducta del enfermo a pie de cama.

c. DESPUÉS DE 1972: EN BUSCA DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde la publicación de Jennett y Plum hasta la fecha se han propuesto diferentes términos para tratar de acabar con el componente negativo que el término “*vegetativo*” acarrea. Otros nombres como “*inconsciencia prolongada post-traumática*” (del inglés: *post-traumatic unawareness*), “*inconsciencia post-coma*” (del inglés: *post-coma unresponsiveness*) han sido propuestos con el

objetivo de eliminar el componente peyorativo de “*estado vegetativo*” por su similitud con un estado inanimado o vegetal. Probablemente la gran aceptación del término EV se deba a su inclusión en la escala *Glasgow Outcome Scale*, habitualmente empleada como escala de medición de resultados funcionales en esta población. En 1982, la Comisión del presidente para el estudio de los problemas Éticos en Medicina, Biomedicina y en Investigación en Conducta pone de manifiesto la existencia de esta nueva realidad clínica como una forma de inconsciencia permanente y pone en manos de la familia las decisiones a adoptar en materia de cuidados médicos (incluyendo nutrición e hidratación) [10]. En reacción a este informe, algunos autores empiezan a publicar casos aislados de pacientes con recuperación a largo plazo abriendo un debate ético que perdura hasta la fecha [11, 12]. En 1989 dos asociaciones, la Academia Americana de Neurología (AAN) y la Asociación Médica Mundial (AMM) se posicionan al respecto [13, 14]. La AAN, en su comunicado inicial aporta tres aspectos de interés; en primer lugar define a los pacientes en Estado Vegetativo (apertura ocular, ritmo sueño-vigilia, ausencia de autoconciencia o interacción con el entorno, etc.), en segundo lugar sugiere que dichos cambios se deben a un funcionamiento normal del tronco cerebral con una pérdida de la funcionalidad cortical, y en tercer lugar sugiere como buena praxis médica mantener la nutrición-hidratación mientras el pronóstico sea incierto. El comunicado de la AAN aunque no se posiciona inicialmente en periodos de tiempo concretos, abre la discusión científica sobre el periodo de tiempo prudencial para determinar la irreversibilidad de estos cuadros. En este sentido, el comunicado de la AMM emitido ese mismo año, ya definió el término *Estado Vegetativo Persistente* como un estado de pérdida de conciencia crónica, prolongada durante al menos doce meses. En este contexto, el Consejo para Asuntos Científicos y el Consejo para Asuntos Éticos y Judiciales de la Asociación Médica Americana (AMA) publicó en 1990 su “*documento sobre retirada o mantenimiento de medidas de soporte vital en el Estado Vegetativo Persistente*” y propone unos primeros criterios diagnósticos [15]. De acuerdo a este documento el termino persistente se aplicaba transcurrido mas de “unas pocas semanas”.

d. DESDE LOS 90 HASTA LA ACTUALIDAD

En los meses de mayo y junio de 1994 la revista médica *New England Journal of Medicine*, publicó en un doble número el que hasta ahora ha sido uno de los documentos de referencia para los profesionales que se dedican a la atención y tratamiento de estos enfermos. El documento del *New England*, accesible en abierto en (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199406023302206> y en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199405263302107>) recoge las conclusiones de un grupo especial de trabajo que incluía cinco grandes asociaciones médicas americanas (la Academia de Neurología, la Asociación de Neurología, la Asociación de Neurocirugía, la Academia de Pediatría y la Sociedad de neurología Pediátrica) autodenominado *Multi-Society Task Force (MSTF)* [16, 17]. El documento de la MSTF resume gran parte del conocimiento clínico sobre esta entidad que se tenía en aquellos momentos y aún sigue sirviendo de referencia en aspectos clínicos y pronósticos (Tabla 1). El consenso recogido por la MSTF incluía una lista de criterios directamente recogidos y codificados a partir de la descripción de Jennet y Plum en 1972, y de las descripciones de la AMM en 1989 y de la AMA en 1990. De acuerdo al grupo MSTF el EV podría definirse como un estado de arreactividad completa de uno mismo y del entorno acompañado por ritmo sueño-vigilia y una preservación completa o parcial de las funciones troncoencefálicas e hipotalámicas. Los expertos de la MSTF proponen acuñar el término EV “*persistente*” como un calificativo diagnóstico a aquellos estados que se prolongan mas de un mes después de una lesión cerebral traumática o no traumática. Paralelamente, proponen el término “*permanente*” como un calificativo “*pronóstico*” para aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga mas de tres meses en los casos de etiología hipóxico-isquémica, metabólica y congénita y más de doce meses en los casos de etiología post-traumática.

Tabla 1. Criterios de la *Multi-Society Task Force* (1994)

DEFINICIÓN
El estado vegetativo es una situación de ausencia completa de conciencia de uno mismo y del entorno, acompañado de ciclos de sueño-vigilia, con una preservación parcial o completa de las funciones hipotalámicas y las funciones autonómicas troncoencefálicas.
CRITERIOS
<ol style="list-style-type: none">1. No existe evidencia de conciencia de uno mismo y del entorno. Incapacidad para interactuar con otras personas.1. No existe evidencia de conductas voluntarias o dirigidas que puedan reproducirse de forma sostenida ante estímulos visuales, auditivos, táctiles o dolorosos.3. No existe comprensión ni emisión de lenguaje.2. Ciclos intermitentes de sueño-vigilia.3. Preservación suficiente de las funciones hipotalámicas y autonómicas que permiten la supervivencia. Incontinencia doble (vesical e intestinal).4. Reflejos medulares y de tronco preservados de forma variable (pupilar, oculocefálico, corneal, vestíbulo-ocular y nauseoso).
DURACIÓN
Puede considerarse " <i>permanentes</i> " aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga más de tres meses si la etiología es hipóxico-isquémica, metabólica y congénita y más de doce meses en los casos de etiología post-traumática.

En total acuerdo con los puntos emitidos por la MSTF, de la que formaba parte, el Comité para Asuntos Éticos de la Asociación Americana de Neurología definió la condición del estado vegetativo en aquellos casos en los que la duración del mismo se extendía al menos un mes pero no se pronunció sobre su "*persistencia*" "*permanencia*" o "*irreversibilidad*" (Tabla 2) [18].

Tabla 2. Criterios diagnósticos: Comité de Asuntos Éticos de la Asociación Americana de Neurología (1993)

SE DEBEN CUMPLIR LOS SIGUIENTES CRITERIOS:
1. El paciente no muestra signo alguno de conciencia de si mismo o de su entorno. Puede existir apertura ocular espontánea o refleja.
2. No puede establecerse ningún tipo de comunicación oral o escrita, ni existen signos de comprensión de forma consistente. Los estímulos no son usualmente seguidos visualmente, aunque puede existir ocasionalmente seguimiento visual. No existe ninguna respuesta emocional del paciente al estímulo verbal.
3. No existe lenguaje comprensivo ni emisión de palabras.
4. El paciente puede presentar de forma ocasional, llanto, sonrisa o puede fruncir el ceño ocasionalmente pero estas respuestas no se relacionan de forma consistente con la presentación de un estímulo.
5. Existe ritmo sueño-vigilia.
6. La funcionalidad del tronco cerebral y la actividad espinal refleja puede mantenerse de forma variable. Los reflejos primitivos (chupeteo, masticación, deglución, etc.) pueden estar preservados. El reflejo pupilar a la luz, los reflejos oculocefálicos, los reflejos de prensión y los reflejos osteotendinosos pueden estar presentes.
7. Cualquier presencia de movimiento o de alguna conducta voluntaria, por rudimentaria que sea, son reflejo de la existencia de procesamiento cognitivo y por tanto incompatibles con el diagnóstico de EV. No debe existir actividad motora que sugiera una conducta aprendida, ni debe existir imitación. Pueden aparecer movimientos rudimentarios (retirada o posturas anómalas) ante estímulos dolorosos o desagradables.
8. La función cardiorrespiratoria y el control de la tensión arterial suelen estar preservados. El paciente presenta una doble incontinencia (vesical e intestinal).

En 1995 el Subcomité de Estándares de Calidad de la AAN publican su Guía de Práctica Clínica para la Valoración y Manejo de pacientes en estado vegetativo persistente basada en los datos generados por el grupo MSTF y convirtiéndose en el documento de referencia en los Estados Unidos para la valoración de estos enfermos [19]. A través de este documento la AAN define los criterios clínicos de estado vegetativo persistente y permanente (idénticos a los emitidos por la MSTF) manteniendo el criterio temporal de 3 meses para los casos no traumáticos y 12 meses para los traumáticos.

En paralelo al trabajo desarrollado por la AAN y el MSTF, en 1995 el Grupo Interdisciplinario de Interés en el TCE del Congreso Americano de Rehabilitación (*American Congress of Rehabilitation Medicine*), publica su posición al respecto del diagnóstico de estos estados (Tabla 3) [20]. Entre las conclusiones más relevantes de este estudio destaca su sugerencia de eliminar los calificativos de “*persistente*” y “*permanente*” por su connotación pronóstica negativa, eliminar el acrónimo PVS (del inglés: *Persistent Vegetative State*) por su significado confuso y sencillamente emitir en estos casos el diagnóstico de estado vegetativo acompañado de la etiología y la duración de mismo. La segunda de las novedades propuestas por este grupo fue la descripción inicial de un subgrupo de pacientes con respuestas inconsistentes pero indicativas de la existencia de una interacción comprensiva con el entorno. Para denominar a este nuevo grupo de pacientes con capacidad para interactuar con el entorno bien de forma espontánea bien al ser estimulados se eligió el término de pacientes en *Mínima Respuesta* (del inglés: “*Minimally Responsive*”). Los pacientes en Estado de Mínima Respuesta debían mostrar signos congruentes de interacción con el entorno a través de conductas inequívocamente voluntarias ante órdenes o gestos emitidos por un evaluador en una valoración reglada. Si bien en este documento no se hace referencia a conductas concretas si se deja constancia de la importancia de valorar la frecuencia y el contexto en que aparece cada respuesta a la hora de juzgar su voluntariedad. Finalmente, el documento de consenso identificó el *Estado de Mutismo Acinético* como subcategoría dentro del grupo de pacientes en *Estado de Mínima*. Esos pacientes en *Mutismo Acinético* presentaban seguimiento visual, y escasas respuestas verbales y motoras tanto espontáneas como a la orden.

Tabla 3. Criterios del Congreso Americano de Medicina Física y Rehabilitación (1995)

ESTADO VEGETATIVO: CRITERIOS CLÍNICOS IMPRESCINDIBLES
El paciente tiene los ojos abiertos espontáneamente o los abre al estimularle.
El paciente no responde a ninguna orden.
El paciente no vocaliza ni emite palabras reconocibles.
El paciente no demuestra movimiento intencionado (puede mostrar movimientos reflejos como retirada flexora al dolor o sonrisa involuntaria).
El paciente no puede mantener un seguimiento visual de al menos 45° en cualquier dirección cuando mantiene los ojos abiertos (pueden mantener movimientos oculares erráticos y responder a estimulación optokinética en todo el campo).
Los criterios anteriores no son secundarios al uso de sustancias o fármacos paralizantes.
ESTADO DE MÍNIMA RESPUESTA: AL MENOS UNA
Existe una respuesta o una conducta congruente ante una orden, pregunta, gesto o estímulo del entorno. La respuesta es inequívocamente congruente con el estímulo ofrecido por el examinador,
Si existen dudas sobre la voluntariedad o congruencia de las respuestas, debe existir evidencia de que dichas respuestas ocurren significativamente menos frecuentemente cuando las ordenes, preguntas o gestos asociados a dichas respuestas no se presentan; Y la respuesta se observa en al menos una ocasión durante una valoración formal (consistente en un procedimiento de evaluación regular, estructurado y estandarizado)

Ante la rivalidad surgida entre ambos grupos, un nuevo grupo de trabajo reunido entre 1995 y 1996 en *Aspen* bajo el acrónimo de *Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup* trató de unificar bajo un mismo criterio las discrepancias surgidas tanto en aspectos diagnósticos como pronósticos entre el MSTF y el *American Congress of Rehabilitation Medicine* (Tabla 4) [21]. El grupo de *Aspen* incluyó representantes de distintas especialidades

destacando neurología, neurocirugía, neuropsicología, medicina física y rehabilitación, enfermería, y bioética. El grupo de Aspen, aceptó como propios los criterios de EV de la MSTF y ratificó inicialmente el periodo de tres (casos no traumáticos) y doce meses (casos traumáticos) como críticos a efectos de recuperación de la conciencia y un periodo crítico de seis meses a efectos pronósticos en términos de discapacidad [21]. Posteriormente, centro su atención en el subgrupo de pacientes que el documento del *American Congress of Rehabilitation Medicine* había denominado *Estado de Mínima Respuesta*, con el objetivo de definir de forma más precisa los criterios diagnósticos de esta nueva entidad clínica. El grupo de Aspen propuso para sustituir el nombre de estado de Mínima respuesta por el de Estado de Mínima Conciencia, con el objeto de resaltar la voluntariedad de las respuestas elicitadas y definió los primeros criterios clínicos de esta entidad así como las herramientas diagnósticas, entre las que se encontraba la *Coma Recovery Scale* propuesta por Giacino y cols en 1991 [22].

Tabla 4. Criterios de Estado de Mínima Conciencia del *Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup* (1995)

CRITERIOS DE ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA: UNO O MAS IMPRESCINDIBLES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Responde a órdenes simples. 2. Manipula objetos. 3. Respuestas verbales o no verbales de afirmación/negación (Sí/No). 4. Verbalización inteligible. 5. Movimientos estereotipados (ej.: parpadeo, sonrisa, etc.) que ocurren de forma consistente al estímulo aplicado y no pueden atribuirse a una respuesta refleja.

Las reuniones del grupo de *Aspen* se mantuvieron desde 1995 hasta 2003 matizando algunos aspectos previamente emitidos por el grupo como la recomendación de evitar el término “*persistente*” y la recomendación de que sencillamente al diagnóstico de Estado Vegetativo se le acompañara de la etiología y el tiempo de evolución. Paralelamente, el grupo publicó en

Neurology en el año 2002 los criterios definitivos de Estado de Conciencia Mínima [23]. De acuerdo al consenso de 2002 los pacientes en Estado de Mínima Conciencia debían demostrar actos mínimos pero discernibles, conductas o respuestas, sugestivas de autoconciencia o conciencia del entorno, bien a través de respuestas comunicativas, emocionales, visuales o motoras (Tabla 5). En el mismo documento, el grupo de Aspen propone como criterios de emergencia de este estado la presencia de comunicación funcional interactiva verbal o no verbal o la capacidad para el uso funcional de dos objetos diferentes. Para facilitar la tarea de valoración Giacino y cols. revisaron en el año 2004 su escala y publicaron la *Coma Recovery Scale-Revised* [24] que ha día de hoy y de acuerdo a las últimas recomendaciones del Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del Congreso Americano de Rehabilitación es la escala de elección para la valoración de estos pacientes [25].

Tabla 5. Criterios de Estado de Mínima Conciencia del *Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup* (2002)

ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA: AL MENOS CUMPLE UNA
<p>Existe evidencia de limitada pero claramente discernible de conciencia de uno mismo o del entorno de forma sostenida y reproducible a través de UNA o MAS de las siguientes respuestas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Responde a órdenes simples. 2. Respuestas verbales o no verbales (gestuales), independientemente de su grado de acierto. 3. Verbalización inteligible. 4. Conductas dirigidas a un fin incluyendo movimientos o respuestas afectivas congruentes a estímulos relevantes, entre las que se incluyen: <ol style="list-style-type: none"> a) Risa o llanto apropiado ante estímulos relevantes visuales o verbales. b) Respuestas preguntas contenido lingüístico con gestos o vocalización c) Alcance de objetos en la dirección y localización apropiada. d) Tocar o sostener objetos de manera adecuada de acuerdo a su forma. e) Fijación visual sostenida o seguimiento ante estímulos móviles.
EMERGENCIA DE ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA: AL MENOS UNA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Existe evidencia de comunicación funcional: respuesta adecuada (afirmación/negación) a seis de seis preguntas de orientación o relacionadas con la situación del paciente en al menos dos evaluaciones consecutivas (las preguntas incluyen elementos como: ¿estás sentado? Ó ¿estoy señalando el techo?). 2. Existe evidencia de uso funcional de objetos: Uso generalmente apropiado de al menos dos elementos diferentes en dos evaluaciones consecutivas (ejemplo: llevarse un peine al pelo en un intento de peinarse o un bolígrafo hacia un papel en un intento de escribir).

Al otro lado del Atlántico la posición médica en este campo en toda Europa ha sido liderada por las instituciones anglosajonas. En el año 1996 el *Royal College of Physicians* of London publicó sus criterios sobre “*Estado Vegetativo Permanente*” (Tabla 6). De acuerdo a estos criterios, el término

Estado Vegetativo Persistente desaparecía de su definición sustituyéndose por el de “*Estado Vegetativo Continuo*” en los casos de duración mayor de cuatro semanas y se acuñaba el término “*Permanente*” en casos considerados de irreversibilidad (por consenso de criterios a los 12 meses después de un TCE y a los 6 meses después de otra causa) [26]. Paralelamente, la Asociación Médica Británica a través de la *International Working Party*, publicó ese mismo año su propia guía y aunque en sus criterios diagnósticos aceptaba los emitidos por el *Royal College of Physicians*, mantuvo el término “*persistente*” evitando el de “*permanente*” como significativo de irreversibilidad y fijando en al menos doce meses el periodo necesario para considerar este estado como irreversible [27].

Tabla 6. Criterios del *Royal College of Physicians of London* (1996)

CRITERIOS CLÍNICOS IMPRESCINDIBLES
<p>1.No existe evidencia de conciencia de uno mismo y del entorno. No existen respuestas voluntarias a estímulos visuales, auditivos, táctiles o dolorosos. No existe comprensión ni emisión de lenguaje.</p> <p>2.Ciclos de ojos cerrados y abiertos que simulan ritmo sueño y vigilia.</p> <p>3.Suficiente preservación de las funciones hipotalámicas y troncoencefálicas para mantener la respiración y la circulación.</p>
OTROS SIGNOS CLÍNICOS POSIBLES
<p>1.Incontinencia doble (vesical e intestinal). Parpadeo espontáneo y preservación de los reflejos pupilar y corneal. Respuesta tónica conjugada o desconjugada ante estimulación calórica vestibular (reflejos oculovestibulares).</p> <p>2.No existe nistagmo a la estimulación calórica vestibular (reflejos oculovestibulares). No existe fijación visual, ni seguimiento a objetos en movimiento, ni existe respuesta a la amenaza.</p> <p>3.Pueden aparecer ocasionales movimientos de la cabeza y de los ojos hacia el sonido o el movimiento así como movimientos del tronco y las extremidades pero siempre sin un propósito claro. Pueden existir mioclonias. Puede sonreír o hacer una mueca al estímulo doloroso. Pueden existir movimiento oculares</p>
DURACIÓN
<p>Puede considerarse “<i>continuo</i>” si dicho estado se prorroga por mas de cuatro semanas y “<i>permanente</i>” en aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga mas de seis meses si la etiología es hipóxico-isquémica, metabólica y congénita y más de doce meses en los casos de etiología post-traumática.</p>

En el 2003 el *Royal College of Physicians of London* actualizó sus criterios diagnósticos (Tabla 7) [28], incluyendo de nuevo el término *Estado Vegetativo Persistente* como todo aquel EV que perdurase mas de cuatro semanas y “*Permanente*” para aquellos casos en los que se alcanzaran los seis meses de duración con la advertencia de la falta de evidencia científica

para establecer criterios de irreversibilidad en estos casos, fundamentalmente debido a problemas metodológicos de muchos de los estudios (ausencia de muestras de gran tamaño, ausencia de periodos de seguimiento prolongados mas allá del primer año después de la lesión o ausencia de criterios de valoración estandarizados, entre otros).

Tabla 7. Criterios del *Royal College of Physicians of London* (2003)

CONDICIONES PREVIAS

1. Debe determinarse en la medida de lo posible la causa que condiciona la situación clínica (daño cerebral agudo, degenerativo, metabólico, infeccioso, etc.)
2. Debe excluirse el posible efecto de agentes sedantes, anestésicos o bloqueantes neuromusculares. Algunos fármacos pueden haber sido la causa del cuadro (especialmente en casos de anoxia-hipoxia) pero su efecto continuo debe haber sido excluido por el paso del tiempo o por pruebas de laboratorio.
3. Debe excluirse posibles causas de origen metabólico. Por supuesto es posible que existan alteraciones metabólicas en el curso de este estado, pero no deben ser la causa del mismo.
4. Debe excluirse cualquier causa estructural mediante pruebas de neuroimagen.

CRITERIOS CLÍNICOS IMPRESCINDIBLES

1. No existe evidencia de conciencia de uno mismo y del entorno en ningún momento. No existen respuestas voluntarias o conscientes a estímulos visuales, auditivos, táctiles o dolorosos. No existe comprensión ni emisión de lenguaje.

CRITERIOS CLÍNICOS POSIBLES

1. Ciclos de ojos cerrados y abiertos que simulan ritmo sueño y vigilia.
2. Suficiente preservación de las funciones hipotalámicas y troncoencefálicas para mantener la respiración y la circulación.

OTROS SIGNOS CLÍNICOS

1. COMPATIBLES: Parpadeo espontáneo y preservación de los reflejos pupilar y corneal y oculoestibular. Movimientos de masticación, deglución, rechinar de dientes; movimientos faciales o apendiculares sin propósito (llanto, sonrisa, muecas, prensión, retirada flexora). El dolor puede provocar respuestas en flexión o extensión, muecas faciales, cambios respiratorios, etc. Pueden aparecer ocasionales movimientos de la cabeza y de los ojos hacia el sonido o el movimiento pero siempre sin un propósito claro

2. ATÍPICOS: seguimiento visual por mas de una fracción de segundo, fijar un estímulo, reflejo amenaza. Emisión de alguna palabra inapropiada.
3. INCOMPATIBLES: Signos o actos de percepción e interacción voluntaria con el entorno y cualquier canal comunicativo.

DURACIÓN

Puede considerarse “*continuo*” si dicho estado se prorroga por mas de cuatro semanas y “permanente” en aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga mas de seis meses si la etiología es hipóxico-isquémica, metabólica y congénita y más de doce meses en los casos de etiología post-traumática.

En estos últimos años aún ha habido tiempo para al menos un par de controversias semiológicas. El Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia publicó en 2003 una extensa guía para el diagnóstico y manejo terapéutico de pacientes con trastornos del nivel de conciencia, recomendando el uso del término “*Estado Post-coma sin Respuesta*” (del ingles: “*post-coma unresponsiveness*”) [29]. El término no ha llegado a universalizarse por la reticencia a emplear el término “*sin respuesta*” dado que muchos pacientes en EV si muestran respuestas, aunque estas tengan su origen a nivel subcortical sin ninguna integración con regiones corticales (retirada, respuestas fisiológicas generalizadas a estímulos dolorosos, respuestas reflejas a estímulos externos, etc.). Finalmente la *European Task Force on Disorders of Consciousness* ha propuesto un término descriptivo “*Síndrome de Vigilia sin Respuesta*” (del ingles: “*Unresponsive Wakefulness Syndrome*”) para describir a estos pacientes [30, 31]. El término “vigilia” en este caso hace referencia a la presencia de apertura ocular –espontánea o inducida- que jamás existe en casos de coma, el termino “*síndrome*” hace referencia a que deben evaluarse una serie de signos clínicos que conforman un cuadro clínico específico, y el término “*sin respuesta*” hace referencia a la única presencia de respuestas reflejas con ausencia de respuestas a la orden. Solo los próximos años nos dirán el grado de aceptación de este nuevo término entre los profesionales dedicados a estos enfermos. Lo que si parece unánimemente aceptado, sobre todo porque hoy en día, se han descrito casos

de recuperación tardía, es que el uso del término “*permanente*” en el sentido pronóstico acuñado por gran parte de las instituciones anteriormente mencionadas no parece actualmente adecuado. Ultimamente la mayor aceptación es, de acuerdo a las recomendaciones del *Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup* y el Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del Congreso Americano de Rehabilitación, acuñar el término EV sin adjetivos y añadir la etiología y la fecha del evento que causó el cuadro clínico.

2. CRITERIOS CLINICOS

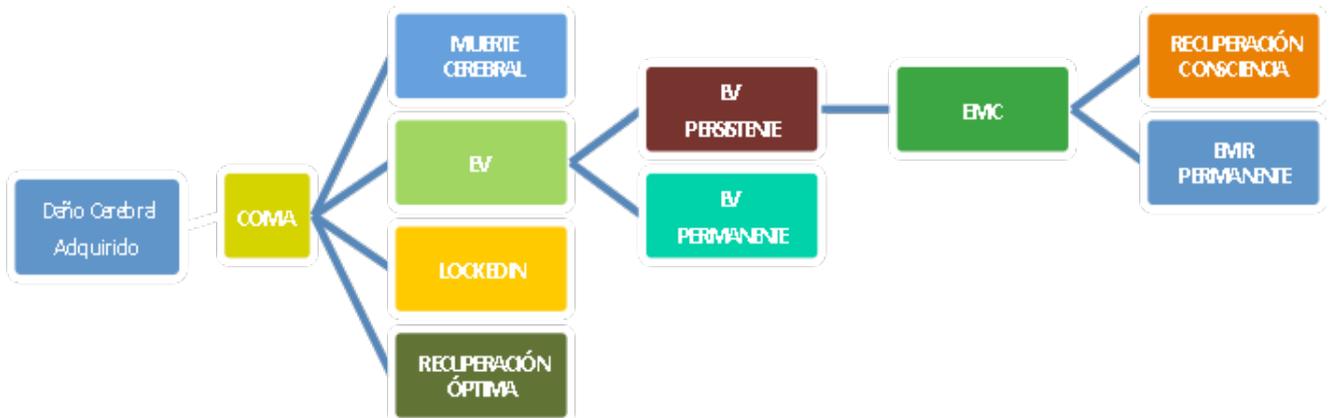
2.CRITERIOS CLÍNICOS

a. INTRODUCCIÓN

La alteración del nivel de conciencia es actualmente el elemento clínico de mayor trascendencia para clasificar la gravedad de un daño cerebral. Entre el 30-40% de pacientes con daño cerebral grave presentan alteraciones en el nivel de conciencia [22]. En la mayoría de estos casos, la alteración en el nivel de conciencia esta provocado por lesiones corticales difusas y/o por lesiones localizadas en el troncoencéfalo o en la diferentes estructuras que sirven de conexión entre las estructuras encefálicas más profundas y la corteza cerebral, fundamentalmente el tálamo (ver capitulo de neuropatología).

Desde que Plum & Posner, describieran estos estados hace mas de cuatro décadas [32] pueden distinguirse dos componentes claves para entender el concepto de conciencia; el nivel de alerta o “estar consciente” (del ingles “arousal”) y el contenido de la conciencia o “ser consciente” (del ingles “awareness”). El “arousal” se esta relacionado directamente con la capacidad para mantenerse depuerto o vigil y mantener el ritmo de sueño-vigilia que caracteriza nuestro ritmo circadiano en condiciones de salud. El “awareness” hace referencia al contenido de la consciencia y se define como capacidad para aunar los diferentes estímulos sensoriales en un conocimiento que nos permite darnos cuenta de nosotros mismos y de lo que ocurre a nuestro alrededor. Desde un punto de vista clínico podemos encontrar tres situaciones de alteración de la consciencia: Coma, Estado Vegetativo y Estado de Mínima Conciencia. Figura 1.

Figura 1. Modificado de Laureys, Scientific American, 2007 [33]



b. COMA

El estado de coma se caracteriza por una reducción del nivel de conciencia con alteración de sus dos componentes, el “arousal” y el “awareness”. Neurológicamente, el paciente en coma permanece con los ojos cerrados, sin responder ante estímulos del entorno. Por consenso, este estado tiene una duración máxima de 4 semanas, siendo difícilmente compatible con la vida (salvo que se empleen métodos artificiales) si este estado se prolonga más allá de este periodo. El nivel de conciencia en este periodo medido mediante la Glasgow Coma Scale [34] debe ser menor o igual de ocho y se considera un estado transitorio, que debe ser distinguido del síncope, del estupor o de la obnubilación, entidades clínicas con las que puede confundirse ocasionalmente. En este estado, las funciones del cortex cerebral, diencefalo y de los sistemas de activación superior están marcadamente deprimidas [32]. Los pacientes en coma suelen evolucionar hacia la muerte cerebral en los casos más severos o hacia otros estados alterados de alteración de la conciencia que mantienen limitada actividad cerebral como son el EV y el EMC. Entre los factores que influyen en esta evolución destacan la etiología que causó el daño, la condición médica general del paciente, la edad o el resto de signos clínicos presentes, siendo el pronóstico de los casos traumáticos mejor que en el del resto de las etiologías [35].

Los criterios clínicos que caracterizan el estado de coma incluyen:

- Falta de apertura ocular espontánea ni ante respuesta a estímulos
- Ausencia de ciclo sueño-vigilia
- Falta de evidencia de uno mismo y del entorno
- Puede haber respuestas reflejas que expresan una limitada funcionalidad del tronco cerebral

La superación de este estado exige la presencia de apertura ocular y la regulación del ciclo sueño vigilia aunque este no guarde el ritmo, frecuencia o periodicidad habitual en situaciones de salud.

b. ESTADO VEGETATIVO

El Estado Vegetativo hace referencia a un estado de vigilia, en ausencia de respuesta hacia uno mismo o el entorno. En este estado, mas allá de la presencia de vigilia, solo se observan respuestas motoras reflejas, sin encontrarse signos de interacción voluntaria con el medio. Recientemente se ha propuesto cambiar el término de Estado Vegetativo por el de Estado de Vigilia sin Respuesta por las connotaciones negativas que tiene dicha terminología. Aunque esta nueva terminología aún no ha cobrado mucha fuerza particularmente a nivel clínico, es previsible que lo haga en un futuro próximo [36]. Los pacientes en Estado Vegetativo mantienen las funciones autonómicas como la respiración, el ritmo cardiaco o la regulación de la temperatura, así como el componente “arousal” de la conciencia. Este estado puede ser diagnosticado después de un periodo de coma variable o incluso inmediatamente después de un daño cerebral y su evolución es muy variable, pudiendo ser parcial o totalmente reversible, persistir de forma prolongada o progresar hasta la muerte del paciente [37].

A nivel anatomopatológico, en estos estados existe una relativa preservación del funcionamiento del tronco cerebral existiendo una grave

afectación de sustancia blanca y/o sustancia gris de ambos hemisferios cerebrales [16, 17] bien por una pérdida estructural irreversible o por un daño funcional potencialmente reversible.

Los principales criterios clínicos que caracterizan este estado son:

- Apertura ocular espontánea
- Preservado ritmo sueño-vigilia
- Preservadas funciones autonómicas
- Falta de evidencia de sí mismo y del entorno
- Falta de evidencia de las funciones corticales

La Multi-Society Task Force estableció en 1994 los criterios de temporalidad de este estado con el objetivo de establecer su pronóstico, estableciéndose como “persistencia” en aquellos pacientes que permanecían al menos un mes en este estado. Dado que las probabilidades de recuperación de esta situación clínica disminuyen con el tiempo[16, 17], se estableció como criterio temporal de “permanencia” el de doce meses en el casos del daño cerebral traumático y tres meses después de un daño no traumático. Una vez transcurrido este plazo temporal, las oportunidades de recuperación son consideradas muy bajas, prácticamente nulas[16, 17] (Figura 2).

Figura 2. Alteraciones del nivel de consciencia



Los criterios diagnósticos hacen referencia a la preservación del componente “arousal” de la conciencia con severa afectación del componente “awareness” o falta de consciencia de uno mismo o del entorno e incapacidad para interactuar con los otros demostrable por una falta de evidencia de respuesta continuada, reproducible, intencionada o voluntaria ante estímulos visual, auditivo, táctil, o nociceptivo y por una falta de evidencia de lenguaje comprensivo o expresivo en presencia del ciclo sueño-vigilia. Estos pacientes presentan la suficiente preservación de las funciones hipotalámicas y autonómicas como para permitir la supervivencia con cuidados médicos y de enfermería y preservación variable de reflejos de nervios craneales y espinales.

El diagnóstico de EV debe ser cuestionado cuando los pacientes muestran algún grado de seguimiento visual continuado, fijación visual reproducible y consistente o respuesta visual ante amenaza. Es pues esencial establecer la ausencia formal de cualquier signo de consciencia o de intencionalidad antes de hacer el diagnóstico de EV. En los casos en los que se produce recuperación o emergencia del EV, esta puede suceder en diferentes grados o niveles, pero es necesaria la presencia de intencionalidad y consciencia parcial de uno mismo o del entorno [23]. Algunos pacientes rápidamente recuperan signos relacionados con la consciencia, mientras que otros muestran una recuperación lenta y gradual durante meses, dando lugar a un periodo de transición entre la consciencia y la inconsciencia.

d. ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA

El Estado de Mínima Conciencia (EMC) es una condición de alteración grave del nivel de consciencia que se distingue del EV por la presencia de mínima pero claramente discernible evidencia de consciencia de uno mismo o del entorno [23]. Este estado es un concepto relativamente reciente por lo que esta población solo ha sido objeto de estudio por parte de la literatura médica desde hace poco más de diez años[23].

Los criterios clínicos que definen este estado son:

- Fijación o seguimiento visual reproducible
- Respuesta gestual o verbal de si/no
- Realización de órdenes simples
- Respuestas motora o emocional
- Verbalización inteligible

Los criterios diagnósticos hacen referencia al mantenimiento de un adecuado nivel del componente “arousal” de la conciencia con un nivel de “awareness” oscilante. Estos pacientes donde pueden presentarse episodios de llanto, sonrisa o risa coherentes con la estimulación presentada, verbalizaciones y gestos como respuesta a la estimulación, intención por alcanzar objetos, intentos por adaptarse a la forma o tamaño de un objeto al cogerlo, seguimiento o fijación visual consistente y presencia de alguna muestra de intencionalidad. De acuerdo a los mismos criterios diagnósticos establecidos en 2002 superar este estado exige capacidad para hacer uso funcional de objetos y/o comunicación interactiva [23]. El uso funcional de objetos requiere discriminación y uso apropiado de dos o más objetos presentados a diferencia de la manipulación sin conocimiento o uso funcional que puede aparecer en el EMC. La comunicación que exige la emergencia de este estado debe ser interactiva, fiable y consistente y puede darse mediante lenguaje oral o de forma alternativa (Figura 3 y tabla 8).

Figura 3. Modificado de Laureys, Owen and Schiff, Lancet Neurology, 2004 [38]

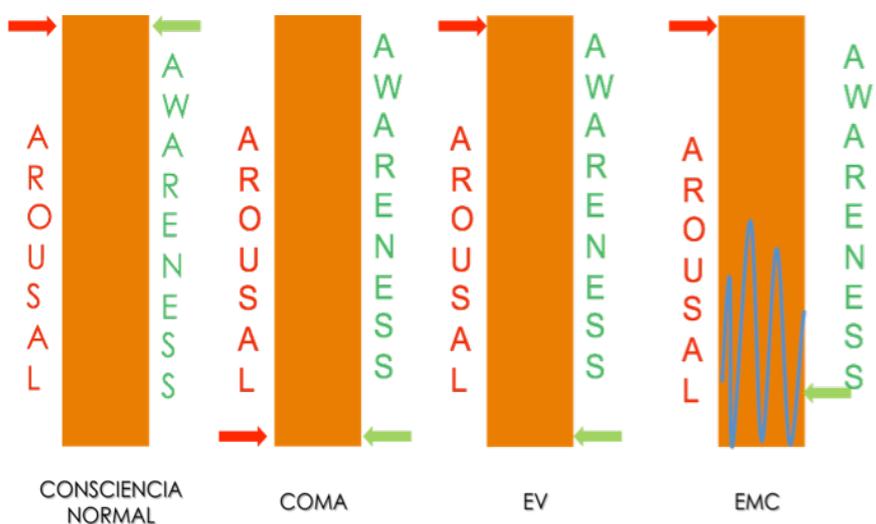


Tabla 8. Criterios diagnósticos de la Academia Americana de Neurología (Modificado de Giacino 2002) [23]

	COMA	ESTADO VEGETATIVO	ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA
AROUSAL	Ausente	Presente	Presente
AWARENESS	No	No	Parcial
F. MOTORA	Refleja	Estereotipada. Retirada al dolor	Ocasional. Localiza
DOLOR	No	No	Parcial
F. RESPIRATORIA	No	Si	Si
F. VISUAL	No	Sobresaltos No fijación No seguimiento	Fijación Seguimiento
F. AUDITIVA	Ausente	Puede orientarse	Puede realizar órdenes simples
COMUNICACIÓN	Ausente	Puede emitir sonidos	Puede realizar órdenes simples
EMOCIÓN	Ausente	No sonrisa/ llanto reflejos	Sonrisa/llanto apropiado

3. EPIDEMIOLOGÍA

3.EPIDEMIOLOGIA

a. INTRODUCCION

Si hay algo en lo que prácticamente todos los investigadores que trabajan en este campo coinciden, es en la dificultad para realizar estudios epidemiológicos que ofrezcan un panorama clarificador sobre esta trágica realidad. Epidemiológicamente, los estados de alteración de la conciencia suponen un reto por: 1) la variabilidad y los continuos cambios en los criterios clínicos diagnósticos que definen estas entidades (ver apartados previos), 2) por la falta de estabilidad clínica debido a la lenta progresión que muestran algunos de estos casos (fundamentalmente los casos de EMC), y 3) por la falta de una estructura administrativa sociosanitaria que a efectos epidemiológicos permita recoger información de forma uniforme durante un periodo tan crítico para estos pacientes como es tras el alta hospitalaria. Incluso si analizamos los códigos de alta hospitalaria las dificultades epidemiológicas son evidentes, dado que ni la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) ni el DSM-V reconoce el EV como entidad diagnóstica. Todo ello hace que los datos sobre frecuencia de presentación de esta entidad sean difíciles de obtener y las discrepancias entre estudios una realidad demasiado frecuente.

Obviamente, la mayor parte de los estudios dirigidos a detectar tasas de incidencia han empleado población hospitalaria como población diana con diversos métodos de recogida de información (cuestionarios telefónicos, información postal, inspección directa, etc.). Los estudios de prevalencia han empleado similar metodología pero centrados en estudios de campo sobre población en EV recluida en centros de crónicos o de cuidados paliativos, en centros residenciales o en la propia comunidad. Esta diversidad hace que la estimación de datos epidemiológicos sea muy variable y no en todos los casos se dispongan de datos de incidencia y prevalencia homogéneos. Las dificultades diagnósticas, tanto en los criterios clínicos de EV como en el momento evolutivo del proceso en que se realiza cada estudio (habitualmente al mes, tres, seis y doce meses después de la lesión inicial), son también una fuente importante de variabilidad inter-estudios. Obviamente un mes después

de un TCE el número de pacientes en EV es de tres a cuatro veces más frecuente que seis meses después del mismo, debido al número de fallecimientos o de recuperaciones previsibles durante ese periodo. Diferencias en la atención sanitaria hospitalaria, en la incidencia de enfermedades cerebrales sobrevenidas, u otras diferencias culturales, políticas o incluso legales respecto a como afrontar una situación vital tan angustiosa, entre los países en que se han realizado los diferentes estudios también pueden ser partícipes de la diversidad de resultados.

b. PREVALENCIA

Los primeros estudios sobre la prevalencia de estos estados se han realizado en Japón y Estados Unidos. En 1976, Higashi y cols [39] estimaron, a través de encuestas enviadas a 269 hospitales de Japón, una tasa de prevalencia de 25 casos de pacientes en EV al menos tres meses por millón de habitantes (PMH). En este estudio se incluyeron tanto casos degenerativos como adquiridos y la revisión de casos se limitó únicamente a aquellas instituciones que obviamente respondieron al requerimiento inicial, si bien la tasa de incidencia calculada se estimó en base a los datos de la región en la que se obtuvo una respuesta del total de instituciones. Dos años más tarde, Sato y col. [40] También exigieron el criterio temporal de 3 meses y enviaron cuestionarios a un área más amplia incluyendo 759 hospitales obteniendo una tasa de prevalencia similar. Los resultados de los estudios de esta época deben contemplarse con las limitaciones propias debidas a la ausencia de consenso clínico sobre criterios diagnósticos de estos estados. De hecho, un estudio mas reciente limitado a una única región en este país ha encontrado un aumento de la tasa de prevalencia hasta un 44 PMH [41].

En Estados Unidos la revisión de Jennett y cols. [42, 43] estima unas cifras de prevalencia aproximada entre 40 y 168 PMH para los adultos y de entre 16 y 40 PMH para niños, de acuerdo a diferentes estudios publicados a principios de los años 90 [15, 44-47]. De hecho el grupo de la MTSF (1994) [16, 17] dió por válida la estimación de Ashwal y cols. de 56 a 140 PMH [44]. El *International Working party* [27] estimó una prevalencia de entre 20 y 100 PMH.

En cifras globales la AAN en su guía para la valoración y manejo de estos pacientes de 1995 asume una cifra global de entre 10.000 y 25.000 adultos y entre 6.000 y 10.000 niños en USA. Las cifras de prevalencia globales en USA oscilan entre 25.000 a 420.000 [17, 46].

Cambiando de entorno y centrándonos en Europa, en 1983, Minderhoud y Braakman [48] enviaron cuestionarios a 480 hospitales de Holanda, con una tasa de respuesta del 80%. De acuerdo a sus estimaciones la tasa de prevalencia de pacientes en EV al menos seis meses después de una lesión cerebral aguda era de 5 casos PMH, lo que podía suponer por extrapolación una tasa de 7.6 casos PMH a los tres meses de la lesión. Un estudio posterior realizado en 1987 en 18 regiones de Francia mostró una tasa de 14 casos en EV PMH, considerando el criterio temporal de tres meses, con una variabilidad interregional entre 5 y 33 casos PMH[49]. En 1994, por extrapolación de datos de un limitado número de centros de cuidados de pacientes crónicos, el Consejo de Salud Holandés estimó un número total de casos en EV, con al menos un mes de cronicidad para casos no traumáticos y de tres a seis meses para TCE, de entre 100 y 200, lo que correspondería a una tasa de prevalencia del 6.7 casos PMH [50]. Recientemente Lavrijsen y cols. [51] estimaron una prevalencia de 2 casos PMH a partir de un estudio poblacional con datos del 100% de centros de atención de crónicos de Holanda y con el criterio temporal de casos en EV al menos un mes después de la lesión. Stepan y cols. [52]siguieron un proceso similar incluyendo hospitales y centros de cuidados de crónicos de la región de Viena con una tasa de respuesta del 96%. De acuerdo a los resultados de estos investigadores la tasa de prevalencia estimada fue de 19 casos PMH en EV un mes después de una lesión adquirida de origen neurológico. Engber y cols. [53]revisaron los casos de origen traumático del registro nacional de hospitales de Dinamarca durante el periodo de 1979-93. De acuerdo a sus datos, cinco años después del TCE, 1.3 PMH se encontraba en EV. Recientemente, Donis y cols, [54] en un estudio similar al realizado por Lavrijsen y cols. en Austria estimaron una tasa de 36 pacientes en EV PMH.

La definición clínica del EMC en 2002 cuestiona los resultados de alguno de los estudios epidemiológicos previos, en tanto en cuanto es posible que una

parte importante de pacientes ahora reconocidos bajo esta nueva entidad clínica fueran incluidos o excluidos bajo el epígrafe de EV. Las tasas de prevalencia de EMC varía en función de estudios con cifras en torno a 48-96 casos PMH en USA [23], y los 15 pacientes en EMC PMH en el estudio de Donis y cols en Austria [54]. Extrapolando datos del censo americano a partir del estudio de Strauss y cols. [55], se estima una prevalencia de sujetos en EMC de entre 112.000 y 280.000 lo que sugiere que la prevalencia de estos pacientes podría ser unas ocho veces más prevalente que aquellos en EV[56] (Tabla 9).

Etiológicamente las causas de estos estados varían entre estudios con algunos estudios con predominio de los casos de origen vascular 44% en [54], 46.5% en [51] frente a los de origen traumático y anóxico y otros con predominio de los casos de origen traumático 72%[16, 17]. En general en los estudios más recientes coinciden en un mayor incremento de pacientes en este estado tras lesiones vasculares en consonancia con la progresiva reducción de las cifras de siniestralidad vial causante de TCE graves en la mayoría de países desarrollados. La prevalencia de los casos de origen post-traumático se estima actualmente en aproximadamente un tercio del total. En nuestro país la causa más frecuente del total de las 420.064 personas con daño cerebral adquirido estimada en la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD) se deben a accidentes cerebrovasculares (78%) por lo que es esperable que esta etiología sea hoy por hoy la causante de la mayoría de los casos de EV y EMC en nuestro país.

Tabla 9. Tasas de prevalencia de estado vegetativo (EV) y estado de mínima conciencia (EMC) por millón de habitantes (PMH).

AUTOR	PREVALENCIA	CRONICIDAD	OTROS
HIGHASI 1997	EV: 2.5	<3 mes	Criterios arbitrarios
LAVRIJSEN 2005	EV:2	>1 mes	
DONIS 2011	EV: 36, EMC:15	>1 mes?	44% origen vascular
MINDERHOUD 1985	EV: 5	>6 meses	Encuesta: 80% respuesta
STEPAN 2004	EV: 19	>1 mes	
ENGBER 2004	EV: 1.3	>5 años	Solo TCE
IWP 1996	EV:20-100		
HELLEMA 1991	EV: 6.7	>1m vs. 3-6m	Extrapolación
MTSF 1994	EV: 40-168	>1 mes	
GIACINO 2002	EMC: 48-96		
TASSEAU 1991	EV: 14	>3 meses	5-33 de variabilidad
AMA 1990	EV: 60-100		Proyección de datos
TRESCH 1991	EV: 168	>12 meses	3% residentes centros
SPUDIS 1994	EV: 56		1% residentes centros
ASHWAL 1992	EV: 56-140	>3-6 meses	16-40 niños
ASHWAL 1994	EV: 64-140	>3-6 meses	24-40 niños

IWP: International Working Party. MTSF: Multi-Task Society Force

c. INCIDENCIA

A pesar de los años transcurridos, las dos revisiones más completas sobre tasas de incidencia de EV (por millón de habitantes), siguen siendo las de Jennett [42, 43] y Sazbon y Dolce [57]. Ambos estudios datan de principios de los años 90 lo que da idea de la dificultad desde el punto de vista epidemiológico para detectar “casos nuevos” en esta situación clínica. De acuerdo a dichos estudios, y basados en trabajos realizados en países en los que disponemos de estudios epidemiológicos amplios, la incidencia anual de pacientes en EV varía desde los 14 pacientes PMH al mes de la lesión en Gran

Bretaña (GB), los 46 PMH en USA y los 67 PMH en Francia (Tabla 10). Obviamente el criterio temporal aquí también es relevante y en estos mismos estudios la tasa de pacientes en EV a los 6 meses de la lesión es de 5 PMH en GB, 17 PMH en USA y 25 PMH en Francia. Sazbon y cols. ofrecen una tasa de en torno a 4 o 5 pacientes en EV PMH obtenida en estudios longitudinales realizados durante mas de 20 años en Israel. Un estudio multicéntrico realizado en los años 2000-2001 en el área de Hannover-Münster mostró una incidencia de 0.13/100.000 de habitantes y año sobre una estimación de un total de 6.782 TCE agudos en adultos [58].

Tabla 10. Tasas de Incidencia por millón de habitantes de pacientes en Estado Vegetativo en diferentes países

PAÍS	1 MES	3 MESES	6 MESES
REINO UNIDO	a.	8	5
FRANCIA	67	40	25
USA	46	27	17

Por etiologías, aunque muchos de estos estudios varían tanto en la población inicial como en el tiempo de seguimiento, la mayoría de ellos se han centrado en detectar la tasa de incidencia de EV tras TCE severos (GCS<8 post-resucitación) durante el primer año tras el TCE [16, 17, 57, 59, 60]. De acuerdo a estos estudios la tasa de incidencia de EV un mes después de un TCE grave oscila entre un 6-16% del total de casos [49, 59-61]. Obviamente, el porcentaje de pacientes en EV decrece a lo largo del primer año después del TCE debido bien al fallecimiento o bien a la recuperación de muchos de los pacientes que se encontraban en este estado en el primer mes. De acuerdo a los datos de la MSTF las posibilidades de recuperación son prácticamente nulas si el paciente persiste en EV un año después del TCE. La Tabla 11 muestra el decremento en número del porcentaje de pacientes que se encuentran en EV un mes después del TCE a lo largo de un año de seguimiento.

Tabla 11. Porcentaje de pacientes en EV al mes que persisten en EV a lo largo del tiempo

	3 MESES	6 MESES	12 MESES
BRAAKMA N 1988	35%	21%	11%
MURRAY 1993	35%	25%	
SAZBON 1990	51%	32%	14%
MTSF 1994	59%	37%	24%

Los estudios sobre incidencia de pacientes en EV en casos de lesiones no traumática son más escasos. El porcentaje de pacientes en EV de causa no traumática oscila según estudios entre un 76%, 65% [39] a un 28% del total de casos [16, 17]. De acuerdo a los estudios de la MTSF las posibilidades de recuperación de un EV de causa no traumática después de tres meses (posteriormente revisado y aumentado a seis meses) son prácticamente nulas [16, 17]. En un estudio colaborativo Anglo-americano que incluía 500 pacientes en coma de origen no traumático, un 61% fallecieron y un 12% permanecieron en EV al final del periodo de seguimiento [62].

d. CONCLUSIONES

Globalmente y a pesar de la gran variabilidad la mayoría de los estudios coinciden en reflejar una tasa de incidencia de pacientes en EV al menos seis meses después del evento inicial en torno a los 5-25 PMH y representan en torno a 6-16% de los casos tras un TCE grave. Respecto a la prevalencia, los datos en Estado unidos (USA) varían entre los 40-168 PMH con cifras relativamente menores en los países europeos. Los datos de incidencia y prevalencia de pacientes en EMC están sujetos todavía debido a lo relativamente reciente descripción de esta entidad

4.NEUROPATOLOGÍA

4.NEUROPATOLOGIA

a. BASES NEURALES DE LA CONCIENCIA

Etimológicamente la palabra “*conciencia*” tiene su raíz en la palabra latina *conscio*, formado por la unión de *cuns* que significa “*con*” y *scio* que significa “*conocimiento*”. Por tanto, con el significado latino original “*ser consciente*” implica “*compartir el conocimiento de algo con alguien más o con uno mismo*”. En 1890, William James definió la conciencia humana (del inglés “*consciousness*”) como “*la capacidad que nos permite ser conscientes de nosotros mismos y de nuestro entorno*”. El contenido de nuestra conciencia esta formado por tanto por todos los objetos que existen en nuestro entorno y además por todas la reacciones que dichos objetos generan en nuestro estado mental. Jennet y Plum dotaron a la conciencia del doble componente que en castellano puede expresarse con “*ser consciente*” del inglés “*awareness*” relacionado fundamentalmente con las capacidades cognitivas del individuo y el “*estar consciente*” o el “*nivel de conciencia*” del inglés “*arousal, wakefulness o alertness*” relacionado con la regulación del “*sueño-vigilia*” y del estado de “*alerta*”. En este sentido “*estar consciente*” es lo que uno tiene cuando está despierto y lo que se pierde en el sueño profundo o bajo anestesia y que se recupera de nuevo al despertar.

Neuroanatómicamente y neurofisiológicamente, la conciencia puede separarse también de acuerdo a esta dicotomía en los sistemas necesarios para controlar el *nivel de conciencia (estar consciente)* y en los sistemas implicados en generar el *contenido de la conciencia (ser consciente)* [63]. Las estructuras anatómicas importantes del “*ser consciente*” (del inglés: “*awareness*”) incluyen: (i) áreas corticales y subcorticales en distintos niveles de organización, implicadas en funciones sensorio-motoraes, (ii) estructuras temporales mediales y diencefálicas que interactúan con el cortex para generar la memoria, y (iii) estructuras del sistema límbico implicadas en las emociones y los impulsos. El “*arousal, alertness*” o “*nivel de alerta*” se mantiene gracias a la acción de diversas poblaciones neuronales del troncoencéfalo que proyectan directamente sobre el tálamo y neuronas corticales, a través del Sistema de Activación Reticular Ascendente (SARA) [32].

b. NEUROLOGIA DE LOS ESTADOS ALTERADOS DE CONSCIENCIA

El estado de coma, entendido como la pérdida completa del nivel de conciencia del individuo puede generarse por tras lesiones del SARA, incluyendo entre otras lesiones bilaterales del cortex de asociación, del tálamo medial o del tegmento tronco encefálico. Lesiones en otras áreas encargadas de controlar el nivel de conciencia o lesiones unilaterales pueden generar lesiones más sutiles en el arousal, la atención o la conciencia de uno mismo y del entorno. Finalmente, lesiones en los sistemas encargados de generar el contenido de la conciencia pueden causar déficit selectivos en percepción (agnosias), en la planificación motora (apraxias), alteraciones del lenguaje, déficit de memoria y desordenes emocionales y motivacionales.

En el caso de los pacientes en Estado Vegetativo, desde la primera descripción de Jennett y Plum ya queda clara la diversidad etiopatogénica de esta entidad. A juicio de estos autores, la lesión en estos casos podría localizarse en el cortex, en estructuras subcorticales hemisféricas, más raramente en el tronco cerebral, o en todos estos lugares. La descripción de Jennet y Plum recalca lo que se ha convertido en la característica común de todos estos casos; la ausencia de signos clínicos detectables de funcionamiento de la corteza cerebral más que la presencia de un sustrato neuropatológico común. En términos globales el EV esta fundamentalmente generado por la presencia de lesiones difusas en la sustancia blanca bihemisférica (preferentemente en el caso de lesiones post-traumáticas), por una necrosis laminar extensa de la corteza (preferentemente en lesiones hipóxico-isquémicas) o, lo que suele ser el hallazgo más frecuente, por una afectación en los núcleos talámicos (lesiones vasculares, traumáticas e hipóxico-isquémicas), con una relativa preservación de las estructuras del tronco cerebral. De hecho en la mayoría de los estudios *post-mortem* en pacientes en EV se suele poner de manifiesto una relativa preservación de las estructuras de tronco, hipotálamo y de los circuitos dependientes del sistema reticular ascendente, lo que explica que el paciente se muestre “*despierto*”. Adams y cols. [64] en un estudio patológico realizado sobre 45 pacientes

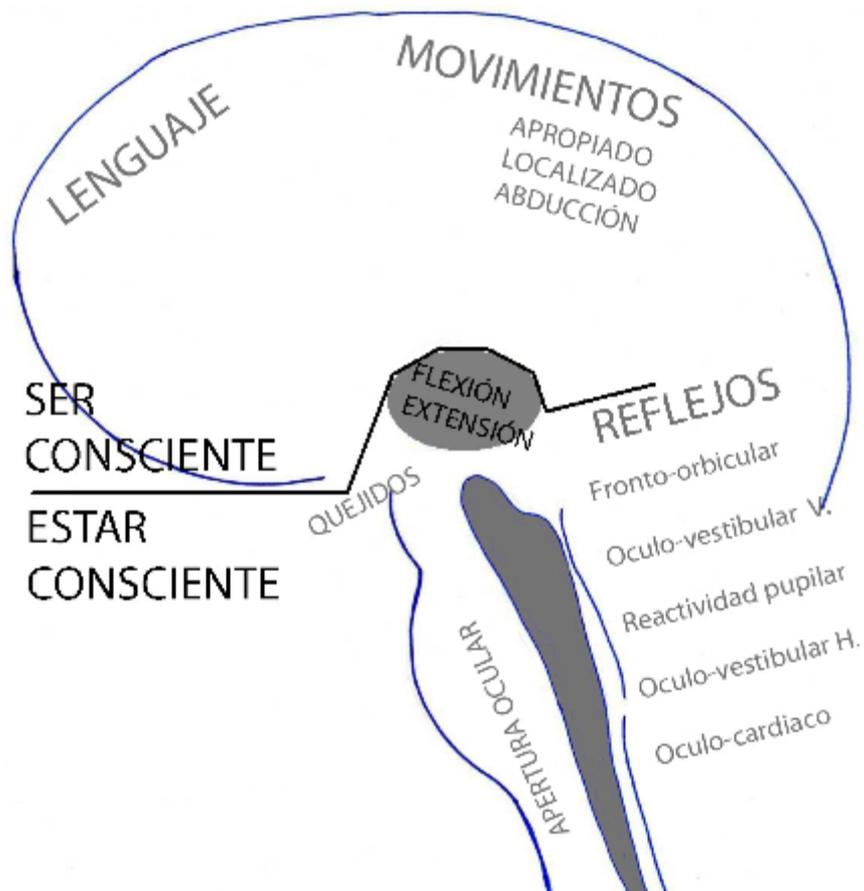
mostraron la presencia de lesiones talámicas en el 80% de los casos, signos de DAD en el 71% y presencia de lesiones no hemorrágicas de pequeña extensión en el tronco en el 14% de los pacientes. La presencia y extensión del DAD así como de la afectación talámica se considera hoy por hoy un marcador pronóstico tanto de recuperación del nivel de conciencia como de recuperación funcional en estos pacientes [37]. En estadios crónicos, el daño axonal difuso (DAD) provoca una degeneración Walleriana de los tractos de sustancia blanca descendente. Con el tiempo, en los casos de EV prolongados, existe una progresiva atrofia cerebral con un incremento ex-vacuo del tamaño ventricular que puede confundirse con una hidrocefalia activa.

Etiológicamente, en el caso de la afectación traumática el hallazgo más común en los casos de EV, es la afectación de la sustancia blanca difusa (daño axonal difuso) y/o de los núcleos talámicos. La afectación cortical en los casos de origen post-traumático es variable con series de casos en los que existe un alto porcentaje de afectación cortical y otras en las que la frecuencia es menor [37, 64, 65]. En los casos de origen anóxico, debido a la especial vulnerabilidad de la sustancia gris a los efectos de la anoxia, el daño suele deberse en la gran mayoría de los casos a una necrosis cortical laminar extensa. En los casos de anoxia, la afectación cortical, con frecuencia tiene un patrón de presentación creciente fronto-occipital con una particular preservación de las estructuras mesiales occipitales y una especial vulnerabilidad del hipocampo, la amígdala y los núcleos talámicos. En los casos de origen anóxico en los que no se aprecia afectación cortical siempre se ha detectado una amplia afectación talámica bilateral. En algunos casos estas anomalías suelen acompañarse de lesiones aisladas en regiones hipotalámicas, diencefálicas o tronco.

En el caso de pacientes en EMC existe evidencia neuropatológica de que el patrón de afectación es similar al descrito en los pacientes en EV con la salvedad de que los pacientes en EMC preservan el número suficiente de neuronas como para mantener un grado suficiente de conectividad entre el tálamo y la corteza (cortico-cortico y cortico-talámico) encargados de mantener tanto el nivel de alerta como el grado de interacción para mostrar algún grado de respuesta consciente consistente. Algunos estudios han demostrado un

menor cociente lesiones difusas/lesiones focales, una menor número global de lesiones difusas tipo II/III de la clasificación de Marshall (42% en EMC respecto a 71% en EV), y un menor número de lesiones talámicas en los pacientes en EMC (50% en EMC respecto a 80% en pacientes en EV), recalcando de nuevo la importancia de la preservación de al menos una parte de la conectividad o funcionalidad de la corteza cerebral asociativa en estos pacientes [37].

Figura 4. Los sistemas de la conciencia. El ser y el estar consciente. (modificado de Laureys y cols.)



5. PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

5. PRONÓSTICO Y EVOLUCION CLÍNICA

a. INTRODUCCION

La mayoría de los trabajos centrados en el estudio de la evolución de estos pacientes y en la detección de indicadores pronósticos han dicotomizado el resultado en favorable *versus* desfavorable. Los estudios de evolución desfavorables se han centrado habitualmente en mortalidad, mientras que las variables de pronóstico favorable habitualmente se han centrado en la capacidad de recuperar la conciencia -salir de Estado Vegetativo (EV) ó Estado de Mínima Conciencia (EMC)-. Muy pocos estudios han centrado su análisis en la situación funcional global de estos pacientes o si lo han hecho no suelen centrarse en aspectos concretos relacionados con aspectos funcionales específicos (nivel comunicativo, dependencia en básicas e instrumentales, etc.) sino mas bien con escalas de funcionalidad global como la *Glasgow Outcome Scale* (GOS y su versión revisada: GOS-E) o la *Disability Rating Scale* (DRS), entre otras.

De acuerdo a dichos resultados, los factores que más se han relacionado, según la literatura, con el pronóstico de estos estados son el tipo de lesión, las estructuras lesionadas, la cronicidad, la existencia de complicaciones asociadas, la edad del sujeto, el grado de consciencia inicial (valorado por GCS), y los resultados de la exploración neurológica y de las pruebas diagnósticas (EEG y pruebas de imagen), entre otras [57]. De éstos, se ha establecido que los que mejor predicen el grado de recuperación son la edad, la etiología y el periodo de tiempo sin respuesta. Analizando estos factores existe un cierto grado de circularidad dado que es cierto que los pacientes con daño cerebral traumático suelen ser jóvenes sin factores clínicos o médicos relevantes mientras que en el caso de otras patologías causantes como la anoxia o los ictus la población afecta suele ser de mayor edad y con factores de riesgo cardiovascular previos. Deteniéndonos en algunos de estos factores, diversos estudios apuntan que los pacientes jóvenes tienen mejor recuperación y que la recuperación de la independencia está inversamente relacionada con la edad, de tal forma que el porcentaje de independencia se reduce conforme aumenta la edad del paciente. En relación a la etiología, el

daño cerebral traumático está globalmente asociado a un mejor pronóstico que el no traumático, debido probablemente al sustrato neuropatológico de ambos procesos (necrosis cortical laminar preferentemente en las anoxias *versus* daño axonal difuso en los traumatismos). Respecto a la cronicidad, esta unánimemente aceptado que cuanto más tardan en aparecer los signos neurológico de recuperación, más difícil o menos probable es que lo hagan.

La recuperación o evolución del estado vegetativo es variable tanto en grado como en velocidad. Algunos sujetos muestran rápidos signos de recuperación de la consciencia en las semanas siguientes a la lesión, mientras que otros muestran una más lenta y gradual recuperación de la función cognitiva en los meses siguientes. En términos semiológicos, parece que la presencia o aparición de seguimiento visual es uno de los signos de buen pronóstico. Giacino y cols. [23] en una muestra de 104 pacientes con lesiones cerebrales, encontraron seguimiento visual en el 82% de los pacientes en EMC, frente al 20% en los pacientes en EV y lo que es más importante, el 73% de los pacientes en EV con seguimiento visual, mostraron claros signos de consciencia dentro de los 12 meses siguientes, en comparación con el 45% sin seguimiento visual.

b. MORTALIDAD

La supervivencia de los pacientes en EV esta amenazada por múltiples complicaciones, tanto en la fase aguda (hipotensión, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas, riesgos derivados de ventilación prolongada, etc.) como en la subaguda-crónica (crisis epilépticas, inmovilidad prolongada, etc.). Las causas más frecuentes de fallecimiento se deben entre otras a procesos infecciosos, fallos multiorgánicos, muerte súbita de causas no aclaradas y fallo cardiorrespiratorio con un peor pronóstico vital en los casos no traumáticos frente a los traumáticos . Los estudios pronósticos realizados en pacientes en coma han demostrado de forma consistente la relación entre el riesgo de fallecimiento y la puntuación de la Escala de Coma de Glasgow, la ausencia de reflejo pupilar bilateral, o la presencia de hipotensión. De acuerdo a los datos de diversos estudios hoy en día e acepta una frecuencia acumulada de

fallecimientos de alrededor del 30% durante el primer año después de la lesión con un descenso progresivo durante los años siguientes. Strauss y cols, [66] estimaron en base a el análisis de 1021 casos en EV que a durante los primeros 10 años después de la lesión la mortalidad descendía alrededor de un 8% por año. De forma que el riesgo de fallecimiento durante el año siguiente de un paciente en EV durante 7 años es del 60%. Los estudios de supervivencia han arrojado resultados controvertidos, desde los 15.5 meses de supervivencia en el estudio de Sazbon y cols. [67] , 21.9 meses en la serie de Rosin y cols. [68], 33 meses en la serie de Highasi[12], 4.4 años en la serie de Minderhoud y Braakman [59] y 33.3 años en la de Tresch y cols [69]. En el caso de población infantil las estimaciones oscilan entre los 4.1 a los 7.4 años, dependiendo del rango específico de edad analizado [57]. La mayoría de los estudios previos han descrito periodos de supervivencia en base a la mediana (periodo de tiempo en el que la mitad de los pacientes han fallecido) pero no se han centrado en esperanza de vida (media aritmética de los periodos de supervivencia de los pacientes). En este sentido debe destacarse que, existen casos en la literatura con supervivencias de hasta 10-20 años. Otro aspecto a considerar, es el escaso número de estudios que valora el número de pacientes en los que se ha realizado retirada de soporte vital lo que puede modificar algunas de las cifras y justificar la falta de comparabilidad entre estudios.

En pacientes en EV, la mayor cantidad de datos pronósticos es la proporcionada por el documento de la *Multi-Society Task Force* (MSTF) que incluyó 434 adultos y 106 niños con daño cerebral traumático y 169 adultos y 45 niños con daño cerebral no traumático (principalmente anoxia y vascular) [16, 17]. Las cifras de mortalidad difieren dramáticamente entre la etiología traumática y la no traumática alcanzando cifras de hasta el 53% de mortalidad en el primer año en los casos no traumáticos frente al 33% en los casos de origen traumático. Entre los supervivientes a los 3 meses, la mortalidad alcanza el 46% a los 12 meses en los casos no traumáticos frente al 35% en los casos traumáticos. Si bien las cifras de mortalidad son considerablemente menores en niños en esta población sigue manteniéndose la diferencia etiológica siempre en beneficio de la causa traumática. Después de un mes en EV, el 9% de los niños en EV de causa traumática habían fallecido al año frente al 22%

de causa no traumática. Después de tres meses el porcentaje se invertía con un porcentaje de mortalidad del 14% de los casos traumáticos y el 3% de los casos no traumáticos al año, pero ello puede deberse a la mayor supervivencia inicial de los casos traumáticos. Resulta relevante destacar que después del primer año el tiempo de supervivencia se incrementa significativamente y es frecuente encontrar casos, especialmente en aquellos sometidos a adecuados cuidados médicos, de esperanza de vida prácticamente normal [70, 71].

c. RECUPERACION DEL NIVEL DE CONCIENCIA

La primera idea a tener en cuenta a la hora de establecer un pronóstico de recuperación de la conciencia es que en este caso, al igual que en términos de mortalidad, el pronóstico también resulta más favorable en los casos traumáticos frente a los producidos por otras causas. Respecto a la edad, el pronóstico también parece más favorable en niños frente a adultos si bien parece existir un gradiente de edad con peor pronóstico entre los niños más pequeños cuando se comparan frente a niños de mayor edad. En la literatura pueden encontrarse series que describen peores pronósticos en niños menores de 2 años frente a mayores, menores de 6 años frente a mayores y menores de 5 años frente a mayores. Otro aspecto relevante a considerar es que cuanto mayor sea el periodo de ausencia de conciencia mas difícil es la recuperación de la misma. En términos globales, la mayoría de los pacientes en este estado logran salir del mismo en los primeros 6 meses, especialmente en los 4 primeros meses. Después de este periodo el frecuencia de recuperación decae un 7-11% en adultos y un 7-22% en niños. Najenson y cols. [72] describieron una frecuencia de recuperación del 66% después de un año. En 15 pacientes en EV y Bricolo y cols. [73] describieron una frecuencia del 61% en 134 pacientes. De acuerdo a los datos de la MSTF [16, 17] en aquellos pacientes que permanecían en EV al mes, el 33% superaron este estado a los 3 meses, el 46% a los 6 meses y el 52% al año. Aproximadamente el 35% de los pacientes en EV a los 3 meses superaron este estado al año. En el grupo de pacientes en EV a los seis meses, solo el 16% superaron este estado al año. En el grupo de etiología no traumática, solo el 11% de los pacientes en EV al mes salieron de este estado a los 3 meses y el 15% a los 6 meses. Ningún

paciente en EV de origen no traumático que persistiera en este estado 6 meses después de la lesión consiguió superar este estado a lo largo de todo el periodo de seguimiento. En el caso de población infantil, el 51% de los niños en EV un mes después de un traumatismo consiguieron superar este estado a los 6 meses y el 62% al año después del TCE. En el caso de etiología no traumática, el 11% de los niños en EV al mes consiguieron superar este estado a los 3 meses pero solo un 2% lo consiguieron entre los 6 y 12 meses. Los datos de la MSTF han servido para elaborar las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología sobre la periodicidad para considerar estos estado como “*permanentes*” y que de forma arbitraria se ha establecido en 12 meses para los casos post-traumáticos y 3 meses para los casos de origen anóxico o vascular.

Tabla 12. Estudios pronósticos en pacientes en Estado Vegetativo.

REFERENCIA	N	% RECUPERAR CONCIENCIA	% FUNCIONALIDAD
SAZBON 1990	134 (coma >30 días)	54%	26% independientes ABVD
HIGASHI 1977	110 (cronicidad 56% <=1a)	8,1% (a los 3 años)	-
BRICOLO 1980	135 (coma>2 semanas)	62% (al año)	31% satisfactoria al año
LYLE 1986	159 (coma >6h)	42% (>2años)	-
BRAAKMAN 1988	140 (coma>6h y vegetativo 1mes)	42% (>1año)	0% si vegetativo a los 3 meses
LEVIN 1991	84 (vegetativos al alta hospital)	41% 6m, 52%1a, 58%3a	-
NAJENSON 1978	15	66% (1 año)	-
SAILLY 1994	179 (vegetativos al mes)	24% (1m-2a)	-
TOMMASINO 1995	18	33% (2-4m)	-

A pesar de la importancia de los datos recogidos por el grupo de la MSTF, algunos autores han criticado estos resultados por problema metodológicos. Entre otros problemas se ha discutido la escasa presencia de pacientes con seguimiento superior a los 12 meses (n=53), la falta de uniformidad en el seguimiento de los pacientes, y el hecho de que los cálculos se realizaran en intervalos discretos (3-6-12 meses) en base al grupo de pacientes en EV al mes de la lesión. El hecho de que recientemente estén

publicándose casos de recuperación del EV transcurridos mas de un año después de la lesión sugiere que las recomendaciones sobre la “permanencia” del EV de acuerdo a los datos de la MSTF deben considerarse como relativas y no como criterios de certeza absoluta.

d. RECUPERACIÓN DE LA FUNCION

La mayoría de estos estudios de recuperación funcional han centrado sus resultados en escalas de funcionalidad global como la GOS. De acuerdo a la etiología, al igual que en el apartado de mortalidad, el pronóstico en cuanto a recuperación funcional es mucho mas favorable en los casos de origen post-traumático. De acuerdo a estos estudios, los pacientes adultos después de 3 meses en EV debido a un TCE tienen un 19% de probabilidad de permanecer severamente afectados a los 12 meses y una probabilidad del 16% de alcanzar una recuperación buena o moderada. Después de 6 meses en EV, estos porcentajes caen al 12% y 4% para obtener una discapacidad moderada y una buena recuperación , respectivamente. En el caso de un paciente en EV a los 3 meses de una lesión de origen no traumático el porcentaje de buena recuperación a los 12 meses baja al 6% y desciende hasta el 3% en aquellos pacientes que persisten en EV a los 6 meses de la lesión. El documento de la MSTF no encontró ningún caso de etiología no traumática que alcanzara una buena recuperación, ni tan siquiera una moderada discapacidad después de permanecer 6 meses en EV. En el caso de los niños, el pronóstico también es algo mejor que en adultos. Después de 3 mese, los niños en EV de origen traumático tienen un 23% de probabilidad de alcanzar una recuperación moderada o buena frente al 24% de probabilidad de presentar una severa discapacidad.

Un estudio multicentrico reciente realizado por Whyte y cols. [74] han descrito la importancia pronóstica de la presencia de signos precoces de recuperación. En su estudio Whyte y cols demostraron que el ritmo de mejoría funcional (evaluado mediante la DRS) durante el periodo de las dos primeras semanas era un buen predictor de la discapacidad final a 16 semanas después de la lesión. La combinación entre el ritmo de recuperación detectado en la DRS, la cronicidad al ingreso y la puntuación de la DRS basal, justificaba cerca

del 50% de la varianza de la puntuación de la DRS final. Estos mismos factores eran además predictores significativos del tiempo que tardaba el paciente para alcanzar comprensión de órdenes.

Dado que la descripción del EMC data del 2002 y las primeras escalas de valoración como la CRS-R no empiezan a aparecer hasta un par de años mas tarde, no existe hasta la fecha abundante bibliografía centrada en esta población. Actualmente existen publicadas unas pocas series de casos de pacientes en EMC seguidos longitudinalmente y aunque apenas existen estudios comparativos que demuestren el perfil de progresión clínica entre sujetos en EV y EMC, parece que en base a los datos actuales, los pacientes en EMC muestran mejorías funcionales más rápidas, más intensas y más prolongadas, lo que les alcanzar un grado de funcionalidad significativamente mejor que los pacientes en EV en cualquier punto a lo largo de la evolución de la enfermedad. Giacino y cols, siguieron durante doce meses a 104 pacientes clasificados de forma retrospectiva y de acuerdo a criterios clínicos en EV (n=55) o EMC (n=49) y evaluaron el resultado funcional medido con la DRS. Aunque el nivel de discapacidad de ambos grupos era similar al mes, el resultado final al año era significativamente mejor en los pacientes en EMC, sobre todo en aquellos de etiología traumática. Las diferencias eran progresivamente mas visibles a los 3, 6 y 12 meses con una porcentaje de moderada o ninguna discapacidad final al año de un 17-38%% para el grupo en EMC y del 0-2% para el grupo en EV.

Los datos de Giacino y Kalmar han sido confirmados por Lammi y cols. en un estudio de seguimiento a 18 pacientes en EMC durante 2-5 años [75]. Los autores han encontrado que un 15% de su muestra presentaban una discapacidad parcial o nula mientras que un 20% presentaban una discapacidad severa o total. Tanto en la muestra de Giacino y cols. como en la de Lammi y cols., el resultado final al año mas frecuente era el de una discapacidad moderada que ocurría en aproximadamente el 50% de los pacientes. En el estudio de Lammi, la duración del periodo en EMC no correlacionaba con el resultado funcional final (medido con la DRS), de hecho el 50% de su muestra habia alcanzado independencia en actividades básicas de vida diaria en el momento del seguimiento final.

Estraneo y cols. [76] estudiaron longitudinalmente un serie de 50 pacientes en EV de diversas etiologías durante un periodo medio de 26 meses. Estos autores describieron la presencia de al menos un signo sugestivo de interacción con el entorno en el 20% de su muestra entre 14 y 28 meses después de la lesión. En esta misma serie el 24% de la muestra consiguió superar incluso la fase de EMC entre 19 y 25 meses después de la lesión. Esta recuperación tardía de la conciencia se asoció a una menor edad, etiología traumática, y presencia de respuesta pupilar adecuada en el momento de la inclusión.

Katz y cols. [77] siguieron longitudinalmente una muestra de 36 pacientes (pacientes en EV: n=11 y pacientes en EMC: n=25) admitidos a un programa de rehabilitación aproximadamente un mes después de la lesión. En términos globales, el 72% de la muestra (45% de los pacientes en EV y el 80% de los pacientes en EMC al inicio) superó el EMC una media de 9 semanas después de la lesión. En este mismo estudio, un 58% de la muestra (4 de los 11 pacientes en estado vegetativo y 17 de los 25 en EMC al inicio) recuperaron la orientación una media de 16 semanas después de la lesión y el 28% (uno de los 11 pacientes vegetativos, y 9 de los 25 pacientes en EMC al inicio) lograron independencia en actividades básicas una media de 33 semanas después de la lesión. De acuerdo a estos datos los autores sugieren que aquellos pacientes en Ev que son capaces de cambiar a EMC en las 8 primeras semanas después de la lesión tienen mayores probabilidades de alcanzar mejores niveles de recuperación funcional a lo largo de los cuatro años siguientes. Por otro lado, aquellos que permanecen en EMC sin mostrar mayores beneficios funcionales son con mayor frecuencia los casos de origen no traumático y aquellos que han permanecido en EV mas de 8 semanas. Todos estos datos apoyan la impresión previa de que el resultado pronostico de los casos en EMC es mucho mas heterogeneo y por tanto mas complicado que en los casos de EV.

Finalmente, Luaute y cols. [78] siguieron longitudinalmente una muestra de 12 pacientes en EV y 39 pacientes en EMC con una cronicidad superior a una año a lo largo de 5 años. Ninguno de los pacientes en EV de su muestra mejoró a lo largo del periodo de seguimiento, con una morbilidad del 75%. Entre los pacientes en EMC, 13 (33%) consiguieron superar este estado aunque

presentaron una discapacidad severa. Entre los factores predictores de mala evolución detectados en este estudio destacaba la edad (>39), partir de un EV al inicio y la ausencia bilateral del componente cortical de los potenciales evocados auditivos de media latencia.

Tabla 13. Estudios pronósticos que han incluido pacientes en Estado de Mínima Conciencia

AUTOR	N	% RECUPERAR CONCIENCIA / SEGUIMIENTO	% DISCAPACIDAD
GIACINO 1997	EV=45; EMC=40 (<10sem)	48.8% a un año de los EV	17.5% EMC y 0% EV a un año parcial-ninguna
LAMMI 2005	EMC=18 (al menos 1 mes tras TCE)	2-5 años seguimiento	83.3% de los EMC, fuera de EMC, 15% parcial- ninguna
KATZ 2009	EV=11; EMC=25 (al menos 1 mes)	1-4 años seguimiento	45% de los EV y 80% de los EMC salieron de EMC.
LUAUTE 2010	EV=12; EMC=39 de un año de evolución	2-3-4-5 años	0% de los EV y 33.3% de los EMC salieron de EMC

6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

a. ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

El amplio número de alteraciones electroencefalográficas descritas en esta entidad hace de los hallazgos en el EEG una herramienta de poca ayuda tanto desde el punto de vista diagnóstico como pronóstico [79]. La alteración más frecuentemente descrita es la presencia de ritmos delta o theta con escasa respuesta a estímulos y de carácter asimétrico y paroxístico en la mayoría de casos [80]. Entre un 10 y un 20% de los casos pueden mostrar un ritmo similar al alfa sobre todo en estadios tardíos, si bien en la mayoría de estos casos suele mantenerse la ausencia de respuesta ante estímulos sensoriales [43]. Algunos casos muestran trazados de muy baja amplitud e incluso un 5% de los casos de algunas series mantienen trazados isoelectrónicos mantenidos incluso por periodos prolongados que son sugestivos de mal pronóstico [81]. Ni la transición del coma al EV, ni la recuperación de la conciencia después de este estado, se ha acompañado de forma consistente con cambios electroencefalográficos que puedan resultar patognomónicos si bien es cierto que la recuperación del ritmo alfa se ha descrito en algunos casos de buena evolución en este sentido. Incluso puede ser habitual una disociación clínico-EEG en la que las mejorías electroencefalográficas no muestran ningún correlato clínico y viceversa. En los casos de pacientes en Estado de Minina Conciencia no existen abundantes datos pero muchos pacientes suelen presentar también un enlentecimiento difuso con ritmos en las bandas theta o delta [82]. Recientemente la señal EEG esta siendo empleada por algunos grupos de trabajo como herramienta de detección de procesamiento consciente ante diferentes paradigmas de imaginación motora, abriendo estas exploraciones complementarias a un interesantísimo nuevo campo de actuación en el diagnóstico diferencial de los estados alterados de conciencia [83, 84].

b. POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados auditivos de tronco son habitualmente normales indicando una preservación troncoencefálica mientras que los auditivos de media latencia, los somatosensoriales y otras medidas electrofisiológicas de actividad cortical (N100, mismatch negativity, entre otras) a menudo están ausentes o muestran un aumento prolongado en los tiempos de conducción central [79]. En fases agudas la ausencia bilateral de potenciales corticales una semana después de la lesión es un marcador pronóstico negativo [85, 86]. Sin embargo, en fases crónicas incluso se han descrito respuestas normales en pacientes en EV y de igual manera que en los hallazgos de EEG también es probable que cambios clínicos relevantes no se acompañen de cambios neurofisiológicos relevantes. Algunos estudios han descrito una preservación de los potenciales en áreas corticales primarias con una ausencia en áreas secundarias y asociativas, lo que justificaría la percepción sin integración de estímulos perceptivos básicos [87]. Otros estudios han demostrado la presencia de respuestas corticales solo en aquellos pacientes con ritmos EEG superiores a 4Hz [88]. Finalmente un estudio reciente de Luaute y cols [78] han demostrado en un interesante estudio la correlación entre el componente cortical de los potenciales evocados auditivos de media latencia o la presencia de respuestas corticales como la N100, y el pronóstico de recuperación, en una muestra de 52 pacientes crónicos en Estado Vegetativo y Estado de Mínima Conciencia seguidos durante 2-5 años. Es probable que esta diversidad de resultados neurofisiológicos no sea más que la expresión de la heterogeneidad en la distribución de los cambios neuropatológicos que presentan estos pacientes. Recientemente, estas técnicas neurofisiológicas están cobrando un nuevo interés asociadas a paradigmas de activación ante demandas cognitivas, paradigmas pasivos o estudio de redes de estado por defecto [89] que posiblemente permitan en un futuro no muy lejano establecer sistemas de comunicación no verbal en aquellos pacientes capaces de presentar procesamiento consciente cerebral en ausencia de respuestas verbales.

c. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Las pruebas de neuroimagen en pacientes con daño cerebral ofrecen información acerca de la presencia, grado y localización de las diferentes lesiones secuelas al agente que causó el daño. Además, en el caso de las pruebas funcionales permite estimar la funcionalidad cerebral residual lo que puede ayudar al clínico a la hora de entender los signos clínicos que presentan los pacientes con alteraciones de la conciencia. Aunque nunca podrán sustituir a la valoración clínica, el estudio comparativo respecto a la población normal puede ofrecer datos objetivos sobre la distribución regional de la actividad cerebral tanto en reposo como bajo determinadas circunstancias y pueden ayudarnos a aumentar nuestro conocimiento de los pacientes con daño cerebral. Sin embargo, el uso de estas técnicas en pacientes con lesiones cerebrales severas es metodológicamente complejo y requiere de una cuidadosa interpretación y análisis cuantitativo.

En términos globales, no existe ningún signo radiológico patognomónico de este estado. Los estudios de neuroimagen estructural mediante tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM) habitualmente muestran signos de atrofia más o menos generalizada con mayor o menor grado de dilatación ventricular reactiva asociada a dilatación de espacios subaracnoideos, especialmente si predominan las lesiones corticales. Las pruebas de neuroimagen, sobre todo en momentos avanzados pueden mostrar atrofia del tálamo. Si bien la ausencia de atrofia puede interpretarse como un signo de relativo buen pronóstico, ni la atrofia cortical ni la talámica resulta específica de esta entidad pues ambas pueden observarse en pacientes con buen nivel de conciencia y que han sufrido procesos degenerativos o adquiridos cerebrales. En consonancia con los datos neuropatológicos, en una serie de pacientes en estado vegetativo 6 semanas después de un TCE, todos los que no lograron superar este estado tras un año de evolución mostraban signos de daño axonal difuso severo, mientras que solo un 25% de los que lograron superar este estado mostraban estos mismos signos.

d. NEUROIMAGEN FUNCIONAL: TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

i. FUNDAMENTOS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET) permite medir en detalle el funcionamiento de distintas áreas del cerebro humano así como el de otras partes de cuerpo mientras el paciente está consciente. Es un tipo de procedimiento de medicina nuclear que mide la actividad metabólica de las células de los tejidos del cuerpo. Se utiliza principalmente en pacientes que tienen enfermedades del corazón o del cerebro y cáncer, el PET ayuda a visualizar los cambios bioquímicos que tienen lugar en el cuerpo, como el metabolismo (proceso por el cual las células transforman los alimentos en energía después de haber sido digeridos y absorbidos en la sangre). El origen del PET fue en los años 70 y estaba fundamentado en la investigación. A principios de los años 90 prácticamente había desaparecido, pero el aumento de financiación y un número creciente de usos clínicos ha dado lugar a una gran demanda. La instalación del primer PET en España fue en el año 1995 y hoy en día ya hay más de 50. La diferencia entre el PET y otros exámenes de medicina nuclear es que el PET detecta el metabolismo dentro de los tejidos corporales, mientras que otros tipos de exámenes de medicina nuclear detectan la cantidad de sustancia radioactiva acumulada en el tejido corporal en una zona determinada para evaluar la función del tejido. En esta técnica se emplean isótopos emisores de positrones. Los positrones emitidos por el radioisótopo interactúan con los electrones de los átomos que componen las moléculas tisulares. La colisión positrón-electrón supone el aniquilamiento de las masas de estas partículas y la aparición de un par de fotones, de 511 KeV de energía, de dirección casi coincidente y sentido contrario. Estos fotones interactuarán con los detectores opuestos del tomógrafo. El escáner detecta los rayos gamma y proyecta una imagen del área, permitiéndonos ver la ubicación del proceso metabólico. Por ejemplo, la glucosa combinada con un radioisótopo, mostrará el área donde la glucosa está siendo utilizada en el cerebro, el músculo cardíaco o un tumor creciente. La cantidad de radionúclidos concentrados en el tejido afecta el brillo con el que aparece el

tejido en la imagen e indica el nivel de funcionalidad del órgano o tejido.

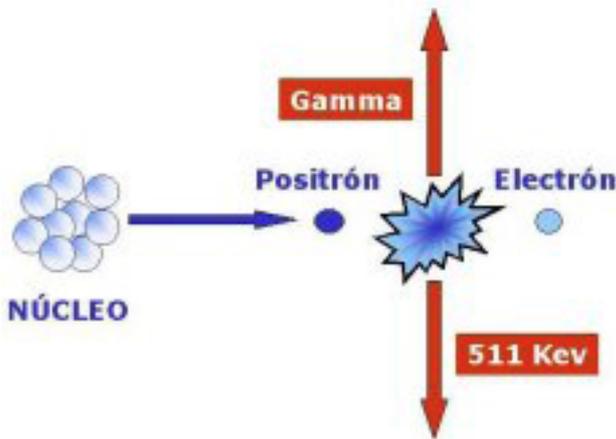


Figura 5. Fenómeno de Aniquilación

Las tomografías PET pueden detectar cambios bioquímicos en un órgano o tejido que pueden identificar el comienzo de un proceso patológico antes de que puedan observarse los cambios anatómicos relacionados con la enfermedad a través de otros procedimientos con imágenes, como por ejemplo, la TC o la RM . El PET también puede utilizarse conjuntamente con otros exámenes de diagnóstico, como tomografías computarizadas o estudios de imágenes por resonancia magnética para proporcionar información más concluyente. La tecnología más moderna combina el PET y la TC en el PET/TC. En un principio, los procedimientos de PET se realizaban en centros especializados ya que además del escáner de PET, debían contar con el equipo necesario para fabricar radiofármacos, como el ciclotrón y un laboratorio de radioquímica. Actualmente, los radiofármacos se producen en muchos sitios y se envían a centros de PET para que sólo se requiera un escáner para realizar un PET. El ciclotrón es un acelerador de partículas que se emplea para producir emisores de positrones, utiliza protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de hidrógeno pesado) a los que les transfiere alta energía mediante el empleo de campos eléctricos alternos y luego se aceleran en una órbita circular utilizando campos magnéticos. Estas partículas altamente energéticas se dirigen hacia unos elementos de destino con los que colisionan y mediante una reacción nuclear producen isótopos emisores de positrones: Fluor-18, Nitrógeno-13, Oxígeno-15, Carbono-11.

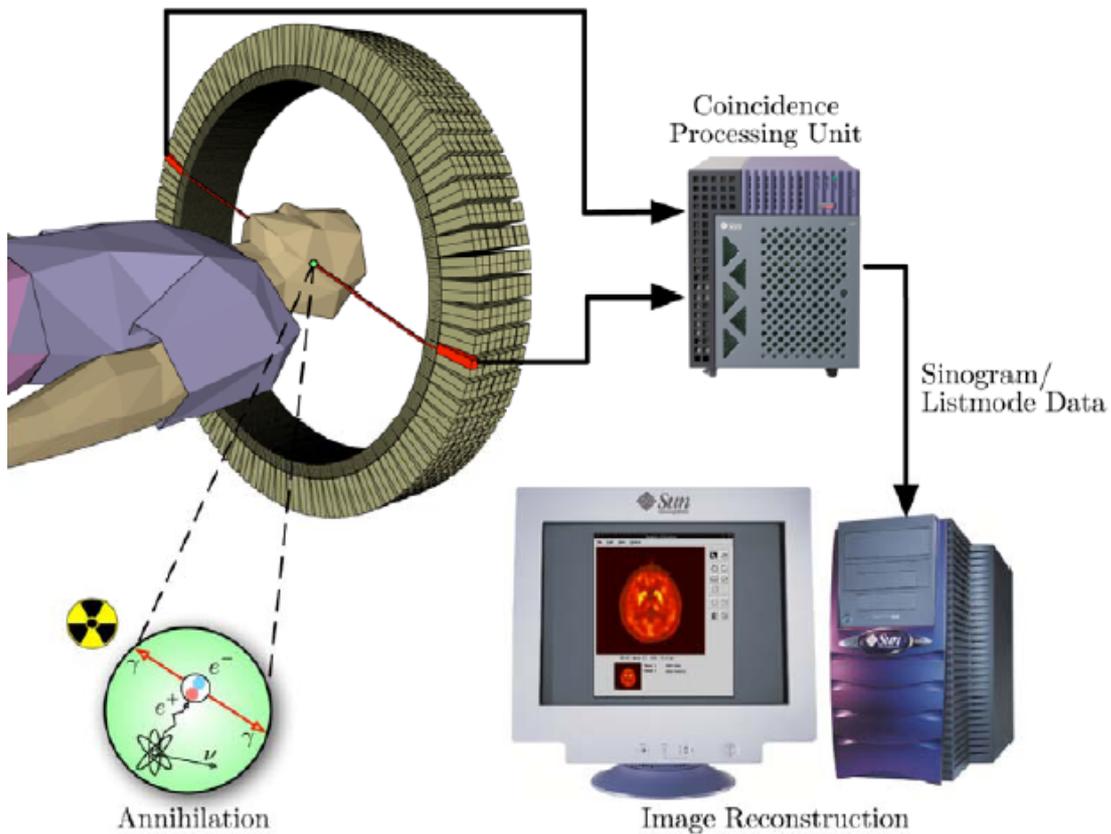


Figura 6. Esquema de la adquisición de imágenes PET

Los radionúclidos que se emplean en los PET son sustancias químicas como la glucosa, el carbono o el oxígeno, que son utilizadas naturalmente por el órgano o tejido en cuestión durante el proceso metabólico. Se agrega una sustancia radioactiva a la sustancia química requerida para las pruebas específicas. Por ejemplo, en los PET cerebrales, se aplica una sustancia radioactiva a la glucosa para crear un radionúclido denominado fluorodeoxiglucosa (FDG), ya que el cerebro utiliza glucosa para su metabolismo. La ^{18}F -2-deoxi-D-glucosa (^{18}F FDG) es el radiotrazador más utilizado y el más disponible comercialmente. En los estudios PET, la fijación fisiológica de la FDG en el cerebro es directamente proporcional al metabolismo cerebral y a la actividad neuronal y, además es muy intensa debido a la baja proporción de glucosa-6-fosfatasa en los tejidos cerebrales y a que la glucosa es su única fuente de energía. Es un compuesto de estructura similar a la glucosa, la glucosa penetra en el interior de la célula mediante un transportador enzimático. Por tanto, la forma más exacta de visualizar y medir in vivo el metabolismo o consumo cerebral de glucosa es el PET con FDG.

ii. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) EN LOS ESTADOS ALTERADOS DE LA CONCIENCIA

En el Estado Vegetativo, el tronco de encéfalo se mantiene relativamente intacto mientras la materia gris o blanca de ambos hemisferios está amplia y severamente dañada. A modo general, el metabolismo cortical de los pacientes vegetativos oscila entre un 40-50% de los valores normales [90]. Sin embargo, algunos estudios han encontrado metabolismos cerebrales normales en paciente en estado vegetativo persistente. En un estado vegetativo permanente los valores de metabolismo cerebral bajan hasta un 30-40% de los valores normales. Esta progresiva pérdida del funcionamiento metabólico es debida a la degeneración neuronal. La preservación funcional de determinadas estructuras troncoencefálicas permite la preservación del arousal y de las funciones autonómicas en estos pacientes. Otra de las características de los pacientes vegetativos es la afectación sistemática de las áreas corticales de asociación (regiones prefrontales bilaterales, área de Broca, áreas parieto-temporales y parietal posterior y precuneas) [90]. Estas regiones juegan un papel muy importante en varias funciones necesarias para la consciencia, como la atención, la memoria y el lenguaje [91]. Se desconoce si la afectación metabólica observada en estas amplias redes corticales refleja una pérdida estructural de neuronas irreversible o un daño potencial y funcionalmente reversible [92]. De hecho, en los casos en los que pacientes en estado vegetativo recuperan la consciencia de ellos mismos y de su entorno, el PET muestra una recuperación funcional del metabolismo en estas regiones corticales [90].

Uno de los principales campos de investigación de esta técnica es la detección de respuestas de procesamiento consciente en pacientes que clínicamente no muestran signos de interacción con el entorno. Muchos de estos trabajos se han realizado con estímulos de contenido o valencia emocional bien auditivos (como escuchar el propio nombre o melodías conocidas previamente) bien visuales (imágenes de contenido emocional). En un estudio con H₂O-PET se empleo un paradigma auditivo en pacientes vegetativos. Los autores encontraron una activación en el cíngulo anterior y en

regiones temporales comparando cuando la madre del paciente le leía una historia comparado a cuando el oía palabras sin sentido [93]. Este nivel de actividad podría reflejar un procesamiento emocional del contenido o del tono del discurso de la madre. Menon et al. [94], usaron el PET para estudiar el procesamiento visual de caras familiares. Se le presentó a los sujetos fotografías de caras familiares y otras sin ningún contenido emocional, observando una activación en las regiones visuales cuando se les presentaba un estímulo familiar [95]. Este tipo de respuesta podría sugerir la existencia de conectividad residual en algunos pacientes entre las áreas corticales primarias encargadas del procesamiento de estímulos básicos y otras áreas asociativas uni y multimodales, sugiriendo que la presencia de dicha conectividad podría emplearse como marcador clínico de buena evolución. De hecho en estudios de grupos de sujetos que se encontraban inequívocamente en estado vegetativo, la estimulación simple somato-sensorial dolorosa y auditiva [96], ha mostrado la activación sistemática de la corteza sensitiva primaria y una ausencia de activación en áreas de asociación de orden superior, de las cuales se encuentran funcionalmente desconectados (Síndrome de Desconexión Funcional). En una reciente revisión de la literatura más relevante sobre el tema, se argumentaba que los estudios de neuroimagen funcional en los pacientes vegetativos deben ser guiados jerárquicamente [97]; empezando con la forma más simple de procesamiento dentro de un dominio particular (por ejemplo: auditivo) para después avanzar progresivamente hacia formas más complejas de funcionamiento cognitivo. Por ejemplo, se describieron una serie de paradigmas auditivos que habían sido empleados con éxito en estudios de neuroimagen funcional en pacientes vegetativos. Estos paradigmas aumentaban sistemáticamente de complejidad desde un procesamiento acústico básico hasta aspectos más complejos del lenguaje como la comprensión y la semántica.

Recientes estudios con imagen funcional han examinado a pacientes usando el criterio de Aspen para pacientes en EMC. Datos preliminares muestran un metabolismo cerebral disminuido pero ligeramente superior al observado en pacientes en EV [98]. El cortex parietal medial (precuneus) y el cortex cingulado posterior adyacente parecen ser las regiones cerebrales que

diferencian un paciente en EMC de otro en EV [99]. Estas áreas se encuentran entre las más activas en sujetos sanos que mantienen un adecuado nivel de alerta y entre las menos activas en estados alterados de consciencia como la anestesia inducida por propofol el sueño, los estado hipnóticos, demencias, amnesia postanóxica o Wernicke-Korsakoff, entre otros. Boly et al [87] estudiaron 5 pacientes en EMC usando el mismo paradigma de estimulación auditiva aplicado en un estudio anterior con pacientes vegetativos [96]. En dichos estudios, los pacientes en EMC y los sujetos control mostraron actividad en las áreas de asociación auditiva en el gyrus temporal superior, que no se activó en los pacientes en estado vegetativo permanente. Además encontraron una fuerte correlación de las respuestas corticales auditivas con las regiones corticales frontales, aportando evidencias sobre la preservación del procesamiento cerebral asociado a las funciones integradoras de orden superior. La presencia de cierto procesamiento cortico-subcortical en pacientes en EMC, ausente en otros sujetos en EV, esta reforzados por nuevos estudios demostrando la eficacia de técnicas de neuroestimulación profunda para reforzar o favorecer la presencia de respuestas conscientes en pacientes en EMC[100].

Finalmente, al igual que lo descrito previamente para otras técnicas neurofisiológicas, se han descrito paradigmas de estudio que permiten analizar las respuestas cerebrales en términos de consumo de H₂O o glucosa ante paradigmas de activación determinado o imaginaria, así como software específico que permite estudiar la conectividad en reposo (redes de estado por defecto) en estos pacientes [101]. Empleando estos sistemas, esta técnica presenta una alta sensibilidad para identificar los pacientes en EMC (93%), si bien dicha sensibilidad disminuye considerablemente (67%) para los pacientes diagnosticados en EV. Como un valor añadido a su poder diagnóstico, la PET ha demostrado su capacidad para determinar un pronóstico certero en términos de recuperación del nivel de consciencia y funcionalidad a medio-largo plazo hasta en 3 de cada 4 pacientes [102]. En conclusión hasta la fecha parece que la PET puede resultar útil en el estudio diagnóstico de estos pacientes, por su capacidad para diferenciar pacientes en EV versus pacientes en EMC, por su capacidad para distinguir pacientes con procesamiento cerebral consciente aun

en ausencia clínica de respuestas conscientes y por su capacidad para predecir el pronóstico de estos estados.

7.METODOLOGÍA

7.METODOLOGÍA

Para la realización de los diferentes artículos que componen esta tesis se han empleado diferentes aproximaciones metodológicas incluyendo: revisiones bibliográficas (publicación 1), estudios de validación (publicación 2-3), estudios prospectivos de carácter predictivo (publicación 3 y 5) y estudios transversales (publicación 6-7). Todos los pacientes incluidos en los diferentes estudios se encontraban en tratamiento rehabilitador en el Servicio de NeuroRehabilitación de los Hospitales Nisa.

a. ESTUDIOS DE VALIDACIÓN CLÍNICA

La validación al castellano de la CRS-R se realizó en base a los datos obtenidos por una muestra de 32 pacientes con bajo nivel de conciencia (síndrome de vigilia sin respuesta y mínima conciencia) que habían sufrido un daño cerebral adquirido severo y que fueron seguidos longitudinalmente al menos 6 meses desde su ingreso en nuestro Servicio.

La validación del MAST se realizó en base a los datos obtenidos por una muestra de 26 pacientes afásicos que habían sufrido un ictus isquémico o hemorrágico, 29 pacientes que habían sufrido un ictus y no presentaban ningún trastorno del lenguaje y 60 sujetos sanos. El estudio de validación incluyó el análisis de la validez convergente, sensibilidad al cambio, fiabilidad interobservador y test-retest

En ambos casos, para la validación de las escalas se empleó una estadística descriptiva para las variables demográficas así como para la descripción de los valores de las escalas en todos los grupos incluidos en el estudio. La validez convergente con otras escalas se realizó en cada estudio, mediante una correlación de Spearman. Para el estudio comparativo entre los grupos de pacientes de cada estudio se empleó un análisis de varianza (ANOVA), prueba de la t de Student o prueba de la chi al cuadrado en las

comparaciones demográficas y clínicas, y estadística no paramétrica (pruebas de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney) cuando fuera necesario (variables del MAST al no seguir una distribución normal). Los modelos de predicción en el caso de los pacientes en estados alterados de conciencia se realizaron empleando modelos de regresión logística uni y multivariante con un sistema de introducción de variables “hacia atrás”. La utilidad diagnóstica, en caso de realizarse, se evaluó mediante análisis con curvas ROC. La fiabilidad interobservador y test-retest se determinó a través del coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclassa (ICC). El nivel de significación estadístico se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron mediante el empleo del programa estadístico SPSS 15.0.

b. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL CON FDG-PET

La muestra de los estudios de neuroimagen funcional estaba formada por 56 pacientes que habían sufrido un TCE en el estudio semicuantitativo (publicación 5) y 49 sujetos que habían sufrido un TCE y 10 sujetos control (publicación 5-6) para los estudios de cuantificación con volumetría basada en voxel. Un total de 17 de dichos pacientes presentaban un EV o un EMC.

Los estudios de imagen funcional con FDG-PET se realizaron con los pacientes en ayunas de seis horas y tras permanecer 30 minutos en reposo. Se inyectaron entre 200-300 MBq de F-FDG vía intravenosa y 30-60 minutos después se realizó una adquisición 3D durante 10 minutos en tomógrafo PET (Advance ®, General Electric Health-Care Technical Systems). Los datos se reconstruyeron mediante algoritmo de retroproyección filtrada (filtro Hanning, cut off 4,8) y corrección de atenuación por contornos, obteniendo cortes de 4,5 mm que se reorientaron siguiendo el eje orbitomeatal para obtener secuencias transversas coronales y sagitales.

El estudio semicuantitativo empleó una correlación de Pearson para establecer relaciones entre metabolismo y distintas escalas de severidad clínica. Para el modelo predictivo se empleó un modelo de regresión logística uni y multivariante “hacia atrás” para determinar el valor pronóstico del índice

de metabolismo cerebral total, sobre el grado de discapacidad tanto en el momento de realizar la FDG-PET como al final del proceso rehabilitador.

Para los estudios cuantitativos, todas las imágenes fueron procesadas y analizadas empleando con Microsoft Windows Workstation equipado con el software MATLAB 7.4 (The MathWorks, Natick, MA) y SPM (Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). Las imágenes fueron preprocesadas de acuerdo a la información descrita en los artículos y se realizó un análisis basado en voxel de diferentes áreas de interés (tálamos, precuneo, corteza frontal y corteza temporal). El análisis estadístico de las imágenes se realizó en el marco del modelo lineal general (MLG) empleando el software SPM. Se definió un modelo para la comparación, mediante MLG, de los grupos. El ajuste del modelo consistió en estimar los parámetros para obtener la mejor aproximación de los datos del modelo. Se hizo una resolución del modelo mediante pruebas de la *t* de Student para dos muestras, que se aplicaron de manera independiente para cada vóxel utilizando contrastes, con el objetivo de medir las interacciones y, por lo tanto, las posibles diferencias entre cada grupo. La significación estadística se estableció aplicando en cada caso una corrección para las múltiples comparaciones con la técnica de ratio de falsos positivos. Como nivel de significación estadística se estableció $p < 0,05$. La resolución de los modelos estadísticos se presentó en forma de mapas paramétricos de probabilidad, en los que la intensidad o brillo de cada vóxel se determinaba por el estadístico *t* correspondiente.

8.JUSTIFICACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES

8. JUSTIFICACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES

La neurorrehabilitación es un proceso asistencial complejo dirigido a restituir, minimizar y/o compensar en la medida posible los déficits funcionales aparecidos en la persona afectada por una discapacidad grave, como consecuencia de una lesión del sistema nervioso central. La historia de la neurorrehabilitación en nuestro país es relativamente reciente por lo que no es de extrañar que tradicionalmente esta disciplina se haya olvidado de situaciones clínicas que destaquen por su severidad, por su difícil diagnóstico o por lo complicado de su manejo terapéutico. Los estados alterados de conciencia son un ejemplo de este tipo de situaciones olvidadas, dado que suponen un reto neurológico desde un punto de vista diagnóstico, pronóstico y terapéutico. A efectos diagnósticos, los casos de errores en la categorización de estos enfermos alcanzan desde un 15% hasta un 43% según algunas series publicadas. A efectos pronósticos, la evolución clínica y neurológica resulta en muchos casos incierta y finalmente, existe una notable ausencia de consenso terapéutico a la hora de abordar el tratamiento de estos enfermos. La escasa atención prestada a estos enfermos en nuestro país no es una excepción. Desde la primera descripción del estado vegetativo por Bryan Jennett y Fred Plum en 1972 [8] hasta el inicio de los años 90, los pacientes con estados alterados de la conciencia han sido sistemáticamente olvidados por la comunidad médica y científica a nivel mundial. Sin embargo, durante estas dos últimas décadas, los avances en medicina intensiva y resucitación han generado un notable incremento en la incidencia y prevalencia de pacientes que tras una lesión neurológica, generalmente un TCE una hemorragia cerebral o una anoxia como entidades más frecuentes, presentan un estado prolongado de alteración de la conciencia. Paralelamente, el desarrollo tecnológico aplicado al campo de las neurociencias, especialmente en neuroimagen, ha permitido conocer en mayor profundidad los mecanismos cerebrales involucrados en el mantenimiento del nivel de conciencia y de las respuestas conscientes. Estos dos hechos, han generado un renovado interés en la comunidad médica y científica en esta población de enfermos, lo que ha tenido un claro efecto positivo a la hora de alcanzar consensos en el diagnóstico y en el desarrollo de nuevos tratamientos para esta población. El

presente trabajo es fruto de este interés especial de nuestro grupo de trabajo en la creación de herramientas clínicas y de imagen dirigidas a mejorar el diagnóstico de estos estados, caracterizar las respuestas clínicas que pueden presentar estos pacientes a través de correlaciones clínico-patológicas, profundizar en las causas que lo provocan a través de información de neuroimagen funcional (FDG-PET), y describir la evolución de los mismos. Es esperable que disponiendo de toda esta información se puedan crear o mejorar los escasos recursos terapéuticos de atención a estos enfermos de los que dispone nuestro país.

Dado que la terminología, las técnicas diagnósticas y el tratamiento de los pacientes con niveles alterados de la conciencia han variado de forma considerable en estos últimos años y teniendo en cuenta que apenas existe literatura en castellano sobre estos estados, el punto de partida de este estudio fue la revisión y diseminación de los últimos avances en el diagnóstico y descripción clínica, evolución, pronóstico y tratamiento de estos enfermos (publicación 1). El amplio espectro semiológico de este tipo de pacientes refleja la heterogeneidad clínica y neuropatológica de estos estados por lo que no es de extrañar que la tendencia actual es la de hacer una descripción clínica del estado, añadiendo la etiología y la fecha del evento que causó el cuadro clínico. Es por ello que la descripción clínica de estos estados, de forma pormenorizada y de acuerdo a protocolos estandarizados, cobra un papel fundamental a efectos diagnósticos y pronósticos. Los estados alterados de conciencia, son unos de los signos clínicos más expresivos de la existencia de una afectación cerebral difusa grave. Paradójicamente, el interés por parte de los profesionales que atienden a esta población de una correcta evaluación de los pacientes con lesiones cerebrales severas que no responden a estímulos del entorno o que lo hacen mínimamente de manera continua, se ve contrarrestado por la escasa existencia de herramientas de evaluación. Tal y como apunta la "International Working Party Report on the Vegetative State" [27], la ausencia de comunicación de estos pacientes impide que los clínicos puedan determinar la presencia de vida interior. Por tanto, la evaluación debe basarse en patrones conductuales que determinen el grado de "conciencia" y el nivel de "interacción con el entorno". Hay que tener en cuenta que la detección

de signos conductuales de conciencia está sujeta a una amplia variabilidad inter-observador y se confunde a menudo por las fluctuaciones impredecibles que se producen en el nivel de alerta, los déficits sensorio-motores subyacentes y las medicaciones sedantes, entre otros. Todos estos factores de confusión explican el alto porcentaje de errores diagnósticos descrito en esta población, con las consecuencias no solo clínicas sino incluso éticas o morales que ello conlleva, y recalcan la importancia de contar con herramientas estandarizadas de evaluación sistemática en estos pacientes. De forma ideal, dicha herramienta debería ser lo suficientemente sensible para detectar cambios mínimos que permitan al clínico determinar no sólo el grado de discapacidad, sino también el posible rango de recuperación a efectos de poder hacer una programación de la atención necesaria a medio plazo de forma realista. Hasta la fecha la herramienta globalmente aceptada para este objetivo es la JFK Coma Recovery Scale-Revised. Esta herramienta descrita inicialmente por Giacino et al. en 1991 [22] y revisada por Giacino y Kalmar en 2004 [24] fue especialmente desarrollada para diferenciar a los pacientes en estado vegetativo de los pacientes que se encuentran en estado de Mínima Conciencia (EMC) y para identificar a aquellos pacientes que han superado el EMC. Ello es posible dado que la escala incorpora explícitamente los criterios diagnósticos actuales de EV y EMC en su administración y en el esquema de puntuación. Dada la utilidad diagnóstica y pronóstica de dicha escala y al tratarse de un protocolo de administración sistemático (la escala esta compuesta por seis subescalas que incluye funciones auditivas, visuales, motoras, oromotoras, de comunicación y arousal) resulta de tremenda utilidad clínica su validación al castellano. El presente trabajo incluye dicha validación así como la experiencia clínica de su aplicación en nuestro entorno (publicación 2-3).

Dado que la evaluación clínica del nivel cognitivo o perceptivo de los pacientes en estados alterados de conciencia se basa fundamentalmente en la observación de conductas espontáneas o en respuesta a estímulos verbales, visuales o táctiles no debemos perder de vista que muchas de estas conductas exigen como requisito previo una buena habilidad para comprender o responder a un estímulo verbal. La posible existencia de déficits no

reconocidos de lenguaje (por ejemplo en aquellos pacientes con lesiones predominantes en hemisferio izquierdo o sobre las áreas encargadas del manejo de información verbal) podría justificar, y así se ha descrito previamente [103-105], la ausencia de respuesta ante estímulos verbales y por consiguiente infraestimar su nivel de conciencia. En este sentido, recientemente se han descrito tres casos de afasia global tras ictus caracterizados de acuerdo a la CRS-R como pacientes en EMC incluso ante la evidencia de una ausencia de periodo de coma en su historia clínica [105]. Dada que la recuperación de la capacidad expresiva y comprensiva es un marcador de evolución de estos estados y específicamente la presencia de una comunicación funcional consistente es uno de los marcadores de superar el EMC, puede ser útil el desarrollo de baterías de evaluación complementarias a la CRS-R y que permitan la detección de problemas psicolingüísticos en esta población con una afectación neurológica tan severa. De acuerdo a las peculiaridades de esta población, dicha escala debería permitir la detección de posibles signos de afasia a través de elementos simplificados que puedan emplearse a pie de cama, de contenido sencillo, incluyendo elementos de complejidad lingüística limitada y que permitan alternar el uso de instrucciones auditivo-verbales, visuo-verbales y visuo-no verbales. En este sentido, recientemente se ha descrito la utilidad de algunos de los elementos de la Mississippi Aphasia Screening Test (preguntas SI/NO, reconocimientos de objetos y órdenes verbales de un solo paso) como herramienta de valoración de comunicación funcional en estos pacientes [104]. El presente trabajo incluye la validación al castellano de dicha escala y nuestra experiencia clínica en población afásica (publicación 4). Como antecedentes, El MAST ha demostrado, su utilidad en pacientes con trastornos del lenguaje secundarios a diferentes problemas cerebrales sobrevenidos y a su vez, como ya se ha expuesto, ha demostrado su utilidad como herramienta para evaluar el nivel comunicativo en pacientes que están emergiendo de estados de mínima conciencia. Aunque hasta la fecha esta no existen versiones en castellano de esta herramienta, el MAST no incluye elementos ajenos a nuestra cultura, no precisa de elementos externos para la evaluación y no se centra tan específicamente en la categorización del tipo de afasia, por lo que consta de una estructura que puede hacer más fácil la evaluación de progresos en el

tiempo o la planificación de objetivos terapéuticos específicos, especialmente en población con afectación neurológica grave.

Como ya se ha expuesto previamente, a efectos diagnósticos, el aspecto clave en la valoración de las personas con estados alterados de conciencia sigue siendo a día de hoy “la observación de un patrón congruente y organizado de respuestas”. Hasta la fecha, la observación clínica estructurada de alguno de los signos citados previamente siguiendo un protocolo dirigido, como el propuesto por la Coma Recovery Scale-Revised, se ha considerado el método “gold-standard”. Sin embargo, recientes estudios de neuroimagen usando técnicas funcionales o análisis centrados en la conectividad, sugieren que en un futuro cercano dispongamos de sistemas que nos permitan detectar signos de procesamiento cerebral consciente y congruente ante estímulos relevantes aún en ausencia de respuestas motoras evidentes clínicamente. La importancia pronóstica de las pruebas de neuroimagen en la patología cerebral postraumática se conoce desde los estudios del *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB) [106]. Desde entonces, conocemos el efecto negativo de lesiones masivas frente a moderadas, difusas frente a focales, intracerebrales frente a extracerebrales, bihemisféricas frente a unihemisféricas, frontotemporales frente a parietooccipitales y, finalmente, subcorticales o troncoencefálicas frente a corticales. La irrupción de las nuevas técnicas de neuroimagen funcional así como el desarrollo de las nuevas técnicas de análisis de conectividad han venido a demostrar la limitación de las técnicas de imagen previas por su capacidad para detectar cerca de un 40% de anomalías no detectadas en la RM, así como un mayor volumen en cerca del 30% de ellas [107-109]. Los estudios realizados con FDG-PET en población con daño cerebral adquirido han demostrado un descenso en el metabolismo de glucosa cuya magnitud y duración se correlaciona con la evolución clínica [110-112]. En este sentido, para completar el estudio de esta población se realizó estudio del metabolismo de glucosa en estructuras cerebrales, centrando nuestro foco de estudio sobre las estructuras profundas, como son el tálamo, los ganglios basales (publicación 5-6-7). Estas áreas son especialmente relevantes, en tanto en cuanto actúan de nodos de enlace entre las diferentes áreas cerebrales y a la vez asumen el papel de contacto entre las vías encargadas de mantener el grado de alerta,

conciencia y atención. La diferente sensibilidad de las técnicas de neuroimagen estructural y funcional a la hora de detectar lesiones tras un daño cerebral es un hecho conocido. Esta diferencia a favor de las técnicas de neuroimagen funcional es especialmente notoria a la hora de detectar alteraciones de función en los núcleos profundos encargados de mantener el grado de alerta. En este sentido, los estudios realizados hasta la fecha con tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con daño cerebral adquirido, han demostrado un vínculo estrecho entre el grado de conciencia y metabolismo talámico. En concreto, en pacientes en estado vegetativo tras un traumatismo craneoencefálico (TCE), dichos métodos han identificado una alteración específica del metabolismo en una amplia red corticosubcortical como expresión de un síndrome de desconexión que envuelve las vías corticotalamocorticales producido por las lesiones de daño axonal difuso (DAD) [113-115]. El objetivo con el uso de esta técnica de neuroimagen funcional es obtener resultados que permitan reforzar esta relación entre el tálamo y el estado del paciente y ampliarlo a otras estructuras cerebrales, como es la corteza fronto-temporal, para obtener una visión más amplia de las relaciones entre estructuras y su importancia en la recuperación funcional de los pacientes, y en un futuro, puedan sumar a la evaluación y pronóstico por parte de los profesionales médicos.

9. PUBLICACIONES

9. PUBLICACIONES

- a. (5)“Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves”. Rev Neurol. 2009 Jul 16-31;49 (2):58-63. L. de la Cueva, E. Noé, R. Sopena, D. López-Aznar, J. Ferri, C. Colomer, C. Martínez, P. Abreu, E. Uruburu, N. Lull, M. Robles, J. Chirivella.
- b. (6)“Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: Relationship with consciousness and cognition” Brain Inj 2010;24(9):1098-107. Nuria Lull, Enrique Noé, Juan José Lull, Javier García-Panach, Javier Chirivella, Joan Ferri, Diego Lopez-Aznar, Pablo Sopena, Montse Robles.
- c. (7)“A Voxel-based analysis of PDG-PET in traumatic brain injury: regional metabolism and relationship between the thalamus and cortical areas”. Journal of Neurotrauma. 2011 Sep; 28(9):1707-17. García-Panach J, Lull N, Lull JJ, Ferri. J, Martinez P, Sopena C, Robles M, Chirivella J, Noé E.
- d. (4)“Utilidad clínica de la versión en castellano del Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validación en pacientes con ictus”. Neurología. 2012 May; 27(4):216-224. Romero M, Sánchez A, Marín C, Navarro MD, Ferri. J, Noé E.
- e. (2)“Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study With the Spanish Version of the Coma Recovery Scale–Revised”. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Mar;93(3):428-33. Noé E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, García-Panach J, Rivero S, Moliner B, Ferri. J
- f. (1)“Del Estado Vegetativo al Síndrome de Vigilia sin Respuesta: una revisión histórica”. Rev Neurol 2012; 55 (5): 306-313. Noé E, Moliner B, O´Valle M, Balmaseda R, Colomer C, Navarro MD, Ferri. J.
- g. (3) The Spanish version of the coma recovery scale-revised: Events on a correct timeline” Brain Inj, Early Online: 1–2 . Ferri. J, Noé. E, Llorens. R.

Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves

L. de la Cueva-Barrao^a, E. Noé-Sebastián^b, P. Sopena-Navales^a, D. López-Aznar^a,
J. Ferri-Campos^b, C. Colomer-Font^b, C. Martínez-Carsi^a, P. Abreu-Sánchez^a,
E. Uruburu-García^a, N. Lull-Noguera^{c,d}, M. Robles-Viejo^c, J. Chirivella-Garrido^b

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FDG-PET EN LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS GRAVES

Resumen. *Objetivo. Demostrar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) como predictor de la discapacidad a largo plazo tras un traumatismo craneoencefálico (TCE). Pacientes y métodos. Se evaluó neuropsicológica y funcionalmente a 56 pacientes que habían sufrido un TCE grave al inicio y aproximadamente seis meses después de su inclusión en un programa de rehabilitación multidisciplinar. A todos los pacientes se les realizó una tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa al inicio del tratamiento. De forma ciega, se determinó la presencia o ausencia de alteraciones en cuatro áreas corticales y tres subcorticales, y se determinaron tres índices cualitativos de metabolismo cerebral (cortical, subcortical y total). Los índices de metabolismo se correlacionaron con las variables relacionadas con la gravedad del traumatismo, y con la situación cognitiva y funcional de los pacientes en el momento de realizar la PET y al finalizar el programa de rehabilitación. Resultados. Todos los pacientes mostraron alteraciones en el metabolismo cerebral, y el tálamo fue el área más frecuentemente afectada. La intensidad del hipometabolismo cerebral se correlacionó significativamente con la gravedad del TCE y con la alteración cognitiva y funcional tanto al inicio como al final del tratamiento. Conclusiones. Las técnicas de neuroimagen funcional presentan una excelente sensibilidad para detectar alteraciones tras un TCE, además de ofrecer una buena correlación anatomoclínica. No obstante, las variables relacionadas con la gravedad del TCE, siguen siendo las mejores predictoras de la discapacidad resultante tras un TCE. [REV NEUROL 2009; 49: 58-63]*

Palabras clave. Discapacidad. Neuroimagen. Neuropsicología. Pronóstico. Traumatismo craneoencefálico. Tomografía por emisión de positrones.

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen en la actualidad un importante problema sociosanitario. La alta incidencia de accidentes de tráfico, principal causa de TCE, asociada al aumento en la supervivencia por esta patología, está generando un alto porcentaje de pacientes con secuelas susceptibles de tratamiento. Hoy en día, no hay discusión en aceptar que la recuperación del paciente, la mejoría de su calidad de vida y el éxito de su integración sociolaboral dependerán en gran medida de la puesta en marcha de programas de rehabilitación multidisciplinarios e individualizados de acuerdo con el nivel de discapacidad de cada paciente [1]. Con este objetivo, una vez superada la fase aguda inicial, existe un esfuerzo científico por identificar aquellos factores que de forma precoz nos permitan predecir el grado de respuesta del paciente que ha sufrido un TCE a diferentes programas de rehabilitación, así como su nivel de discapacidad final.

La importancia pronóstica de las pruebas de neuroimagen en la patología cerebral postraumática se conoce desde los estudios del *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB) [2]. Desde entonces, conocemos el efecto negativo de lesiones masivas frente a

moderadas, difusas frente a focales, intracerebrales frente a extracerebrales, bihemisféricas frente a unihemisféricas, frontotemporales frente a parietooccipitales y, finalmente, subcorticales o troncoencefálicas frente a corticales [3-5]. Con estas premisas, la presencia de un prueba de neuroimagen estructural 'normal', bien fuera tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), representaba hasta la fecha una 'señal de alivio' para el clínico desde el punto de vista pronóstico. La primera preocupación en este sentido la han mostrado recientes estudios comparativos entre técnicas o secuencias de diferente precisión, así como la aparición de técnicas de neuroimagen funcional, que resultan mucho más sensibles para detectar cambios dinámicos sutiles, inapreciables por las técnicas de neuroimagen tradicionales. No debemos olvidar que aproximadamente sólo un 20% de las lesiones por daño axonal difuso (DAD), principal representación neuropatológica del daño cerebral postraumático, son macroscópicas y, por tanto, visibles por técnicas como la TC, y que dichas lesiones son visibles sólo durante un período limitado de tiempo [6,7]. La irrupción de la tomografía por emisión de positrones (PET) ha venido a demostrar la limitación de las técnicas de imagen previas por su capacidad para detectar cerca de un 40% de anomalías no detectadas en la RM, así como un mayor volumen en cerca del 30% de ellas [8]. Estos porcentajes, aunque pueden variar de un estudio a otro, siempre se mantienen en favor de las pruebas de neuroimagen funcional y nos obligan a aceptar las limitaciones técnicas de aquellos predictores obtenidos de pruebas que dependen de la tecnología. En este contexto, nuestro grupo de trabajo ha confirmado esta superioridad de la PET frente a la TC y a la RM a la hora de detectar lesiones, especialmente subcorticales, en una muestra de pacientes que habían sufrido un TCE grave [9].

Aceptado tras revisión externa: 25.02.09.

^a Servicio PET-Medicina Nuclear. Hospital 9 de Octubre. ^b Servicio de Daño Cerebral de Hospitales NISA. Fundación Instituto Valenciano de Neurorehabilitación (FIVAN). ^c ITACA Informática Biomédica. Universidad Politécnica de Valencia. ^d Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Enrique Noé Sebastián. Servicio de Daño Cerebral. Hospital Valencia al Mar. Río Tajo, 1. E-46011 Valencia. Fax: +34 963 352 501. E-mail: enoe@comv.es

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Aun con toda la información derivada de las pruebas de neuroimagen en general, y de neuroimagen funcional en particular, hoy en día todavía no disponemos de una adecuada correlación entre imagen y función, y no disponemos de la suficiente información que nos ayude a interpretar cuál es la relevancia clínica de muchos de los hallazgos de neuroimagen. En nuestro estudio previo, los valores de metabolismo cerebral se correlacionaron con la situación funcional de nuestra muestra en el momento de realizar la PET, pero carecíamos de información a medio largo plazo que nos permitiera estimar el valor pronóstico de los datos de neuroimagen funcional [9]. El presente estudio amplía el abanico de correlaciones anatomofuncionales previamente publicado por nuestro grupo de trabajo a otras funciones cognitivas y, dado su carácter prospectivo, pretende, además, determinar el valor predictivo del metabolismo cerebral sobre la situación neurológica a medio-largo plazo tras un TCE grave, en un grupo de pacientes incluidos en un programa de rehabilitación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Muestra

Participaron en este estudio un total de 56 pacientes (40 hombres y 16 mujeres), con una edad media de $28,8 \pm 12,4$ años, ingresados en nuestro servicio tras sufrir un TCE. Todos los pacientes habían sufrido un TCE grave, definido por una puntuación ≤ 8 en la escala de coma de Glasgow [10]. La duración media del período de amnesia postraumática (APT) fue de 135 ± 149 días, y la duración media del coma, de 35 ± 31 días. Como corresponde a TCE graves, sólo ocho pacientes presentaron una duración de la fase de APT inferior a 28 días y una duración de coma inferior a siete días. La causa del TCE fue un accidente de tráfico (coche/moto) en 45 pacientes y atropello en nueve pacientes) o caída por accidente laboral (dos pacientes).

Evaluación clínica

En el momento del ingreso en nuestro servicio, se llevó a cabo una evaluación clínica inicial según el protocolo expuesto a continuación. El tiempo medio transcurrido desde el traumatismo hasta la evaluación clínica fue de 162 ± 225 días. Dado que uno de los objetivos del estudio era determinar la relevancia pronóstica de los hallazgos de neuroimagen funcional realizada en el momento de la inclusión, todos los pacientes fueron reevaluados de forma prospectiva una media de 364 ± 161 días después de su inclusión en un programa de rehabilitación multidisciplinar.

La valoración clínica incluía variables de intensidad del TCE sufrido, así como indicadores de la situación neurológica, funcional y neuropsicológica de cada paciente. El grado de deterioro funcional se valoró a través del test de Barthel-modificado [11]. Como medidas de discapacidad global se emplearon la *Differential Outcome Scale* [12] y la *Care and Needs Scale* [13]. Los resultados del test de Barthel-modificado se dicotomizaron para facilitar su análisis e inclusión en modelos de regresión logística de acuerdo con lo expuesto en estudios previos (punto de corte ≥ 60) [14].

La valoración neuropsicológica incluyó dos pruebas de reconocido valor ecológico en la evaluación de pacientes que han sufrido un TCE, como son el test de aprendizaje verbal Complutense (TAVEC) [15] como medida de aprendizaje y memoria verbal, y el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) [16] como medida de funcionamiento ejecutivo. Además, se valoró una medida de inteligencia general mediante el test de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) [17]. Del TAVEC se obtuvieron los índices de aprendizaje total de la lista A, memoria inmediata libre y memoria tardía libre. Asimismo, se obtuvieron los cocientes intelectuales verbal, manipulativo y total del WAIS-III, y el número de perseveraciones y de categorías del WCST. Para todos los test se calculó la puntuación directa, su puntuación centil correspondiente y una puntuación cualitativa (normal = 0 frente a alterada = 1). Esta puntuación cualitativa se estableció de forma que el test se consideraba normal si la puntuación directa correspondía a una puntuación $Z \geq 2$ (2 desviaciones estándares respecto a la media normativa) [18].

Tres pacientes no pudieron realizar las pruebas verbales en el momento de la inclusión por presentar problemas de lenguaje, y otros tres pacientes no pudieron realizar las pruebas manipulativas por presentar graves problemas

motores. Ocho pacientes que se encontraban en estado vegetativo ($n = 3$), en estado de respuestas mínimas ($n = 2$) o presentaban un deterioro cognitivo tan intenso que no comprendían los test neuropsicológicos ($n = 3$) no pudieron ser valorados desde el punto de vista cognitivo en el momento de la inclusión. En estos pacientes se consideró su puntuación en cada uno de los test como la mínima obtenible. Tras el período de rehabilitación, y dada la mejoría tanto cognitiva como motora, se reevaluó cognitivamente a todos los pacientes, salvo a dos de los tres pacientes que no pudieron realizar las pruebas verbales al inicio, a uno de los tres que no pudieron realizar las pruebas manipulativas y a seis de los pacientes que se encontraban en estado vegetativo ($n = 2$), respuestas mínimas ($n = 1$) o deterioro cognitivo grave ($n = 3$).

Neuroimagen funcional

A todos los pacientes se les realizó, en el momento de su inclusión en el estudio, un estudio de neuroimagen funcional mediante una tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). Los estudios de imagen funcional con FDG-PET se realizaron con los pacientes en ayunas de seis horas y tras permanecer 30 minutos en reposo. Se inyectaron entre 200-300 MBq de ^{18}F -FDG vía intravenosa y 30-60 minutos después se realizó una adquisición 3D durante 10 minutos en tomógrafo PET (Advance[®], General Electric Health-Care Technical Systems). Los datos se reconstruyeron mediante algoritmo de retroproyección filtrada (filtro Hanning, *cut off* 4,8) y corrección de atenuación por contornos, obteniendo cortes de 4,5 mm que se reorientaron siguiendo el eje orbitomeatal para obtener secuencias transversas, coronales y sagitales.

De forma ciega a la valoración clínica, un miembro del equipo analizó la existencia o ausencia de afectación en el metabolismo en cuatro áreas corticales (frontal, temporal, parietal, occipital) y dos subcorticales (ganglios basales y tálamo) de cada hemisferio cerebral. Con el fin de establecer correlaciones con las variables a estudio, se sumaron las puntuaciones de las áreas cerebrales para cada paciente, y se obtuvo un valor de metabolismo cortical, otro de metabolismo subcortical y otro de metabolismo cerebral total, suma de los dos anteriores.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante la versión 11.0 del programa SPSS. La asociación entre la intensidad de la afectación cortical, subcortical y cerebral total en la FDG-PET y los índices de intensidad del traumatismo, de discapacidad, de alteración cognitiva, funcional y motora, tanto en el momento inicial como al final del período de seguimiento, se determinaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para todas las correlaciones se estableció un nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Finalmente, se empleó un modelo de regresión logística univariante para determinar el valor pronóstico del índice de metabolismo cerebral total, sobre el grado de discapacidad, medido con el valor dicotomizado del índice de Barthel, tanto en el momento de realizar la FDG-PET como al final del proceso rehabilitador. Las variables predictoras candidatas a entrar en el modelo de regresión logística univariante incluían variables clínicas y demográficas (edad, sexo, duración del coma en días y duración del período de APT en días), así como el índice de metabolismo cerebral total determinado según lo expuesto previamente. Se realizaron diferentes ecuaciones de regresión logística univariante para cada variable con potencial predictor. Todas aquellas variables que en el modelo univariante resultaron significativas ($p < 0,05$) se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante por pasos hacia delante.

RESULTADOS

Correlaciones entre la FDG-PET y las variables clínicas

Todos los pacientes presentaron alteración del metabolismo glicolítico cerebral en los estudios de neuroimagen funcional con FDG-PET, 53 pacientes (95%) en alguna de las áreas corticales analizadas y 47 pacientes (84%) en áreas subcorticales. Las áreas más frecuentemente lesionadas fueron el tálamo (el 68% de pacientes el tálamo derecho y el 75% el tálamo izquierdo) y ambos lóbulos temporales (el 61% de pacientes el temporal derecho y el 64% el temporal izquierdo). El grado de afectación del metabolismo cerebral total y cortical se correlacionó de forma estadísticamente significativa con las variables de intensidad del traumatismo sufrido, como la duración del coma, del período de APT y la escala de coma de Glasgow en el momento del ingreso ($p < 0,05$). Ninguna de las tres variables alcanzó una co-

relación estadísticamente significativa con el grado de lesión subcortical (Tabla I). La gravedad de la dependencia funcional, medida con el índice de Barthel-modificado, la *Differential Outcome Scale* y la *Care and Needs Scale*, demostró correlaciones significativas de intensidad moderada, tanto al inicio como al final del programa rehabilitador, con la gravedad de la afección metabólica cortical, subcortical y total.

Las correlaciones entre las variables de los distintos test neuropsicológicos aplicados y los índices de metabolismo cerebral se muestran en la tabla I. Globalmente, las correlaciones fueron más numerosas entre las variables del TAVEC y el WAIS-III valoradas al final del programa rehabilitador y el metabolismo cerebral, tanto cortical como subcortical. Específicamente, algunas variables, como el índice de recuerdo libre del TAVEC, no mostraron correlación alguna con el metabolismo cerebral en el momento de la inclusión, pero sí correlacionaban de forma estadísticamente significativa al final del programa de rehabilitación. Globalmente, las variables del WCST fueron las que mostraron un menor número de correlaciones con los índices de metabolismo cerebral. Existía tan sólo una leve correlación ($r = -0,3$; $p < 0,05$) entre el número de categorías al final del programa rehabilitador y el metabolismo cerebral total.

Regresión entre la FDG-PET y las variables clínicas

Se realizó un análisis de regresión logística univariante para determinar la relación entre las variables clínicas y demográficas (variables independientes) y el grado de dependencia en actividades básicas de la vida diaria, medido con el índice de Barthel, tanto al inicio como al final del programa rehabilitador (variable dependiente). El análisis estadístico, incluyendo error estándar, *odds ratio* y significación estadística, se muestra en la tabla II. La duración del tiempo en coma ($p < 0,01$), tiempo en APT ($p < 0,05$) y el metabolismo cerebral total ($p < 0,01$) resultaron variables significativas en el modelo univariante. El modelo de regresión multivariante final se muestra en la tabla II. El análisis multivariante mostró que el tiempo en coma ($p < 0,05$) y el tiempo en APT ($p < 0,01$) resultaron los predictores más potentes para determinar el grado de discapacidad al inicio y al final del tratamiento, respectivamente. El modelo clasificó correctamente al 61% de los pacientes de acuerdo con su funcionalidad al inicio, y al 87,5% de los pacientes incluidos en el análisis al final del tratamiento.

DISCUSIÓN

Una de las primeras preguntas que con mayor frecuencia plantean familiares y pacientes afectos tras un TCE hace referencia al pronóstico en términos de morbimortalidad. Establecer unas expectativas adecuadas resulta de especial importancia en esta patología, en la que la prevalencia es especialmente alta entre sujetos jóvenes, con el consiguiente impacto familiar, social y económico que sobre éstos genera una larga supervivencia asociada a una grave discapacidad.

Desde la descripción inicial de la clasificación TCDB a comienzos de los años noventa, diferentes estudios han demostrado el valor pronóstico de los hallazgos de las pruebas de neuroimagen estructural en pacientes que han sufrido un TCE [2]. Durante esta última década, el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen funcional ha permitido demostrar la presencia

Tabla I. Correlaciones entre los índices de metabolismo cerebral (cortical, subcortical y total) y las variables demográficas y clínicas antes y al final del programa rehabilitador.

	Inicial			Final		
	Cortical	Subcortical	Total	Cortical	Subcortical	Total
VARIABLES DE INTENSIDAD DEL TCE						
Días en coma	0,3 ^a	NS	0,4 ^a			
Días en amnesia postraumática	0,3 ^a	NS	0,2 ^a			
GCS al ingreso	-0,4 ^b	NS	-0,3 ^a			
VARIABLES FUNCIONALES Y DE DISCAPACIDAD GLOBAL						
Índice de Barthel-modificado	-0,4 ^b	-0,3 ^a	-0,4 ^b	-0,3 ^a	NS	-0,3 ^a
<i>Differential Outcome Scale</i>	-0,4 ^b	-0,4 ^b	-0,5 ^b	-0,3 ^b	-0,3 ^b	-0,4 ^b
<i>Care and Needs Scale</i>	0,3 ^a	0,3 ^a	0,3 ^a	0,25 ^a	-0,2 ^a	0,4 ^b
VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS						
Aprendizaje (TAVEC)	NS	-0,3 ^a	-0,3 ^a	-0,3 ^a	-0,3 ^a	-0,4 ^b
Memoria inmediata (TAVEC)	NS	NS	NS	-0,3 ^a	-0,3 ^a	-0,4 ^b
Memoria tardía (TAVEC)	-0,3 ^a	NS	-0,3 ^a	-0,3 ^a	NS	-0,3 ^a
Perseveraciones (WCST)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Número de categorías (WCST)	NS	NS	NS	NS	NS	-0,3 ^a
CI verbal (WAIS-III)	-0,3 ^a	NS	-0,3 ^a	NS	-0,3 ^a	-0,3 ^a
CI manipulativo (WAIS-III)	-0,4 ^b	-0,3 ^a	-0,4 ^b	-0,3 ^a	-0,3 ^a	-0,4 ^b
CI total (WAIS-III)	-0,4 ^b	NS	-0,4 ^b	-0,3 ^a	-0,3 ^a	-0,4 ^b

CI: cociente intelectual; GCS: escala de coma de Glasgow; NS: no significativo; TAVEC: test de aprendizaje verbal Complutense; TCE: traumatismo craneoencefálico; WCST: test de clasificación de cartas de Wisconsin; WAIS-III: test de inteligencia para adultos de Wechsler-III. Spearman. ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$.

de alteraciones del metabolismo, perfusión o función cerebral en zonas aparentemente 'normales' para las técnicas de neuroimagen estructural clásicas (TC/RM) [19,20]. En un estudio previo con una muestra similar, nuestros resultados han confirmado la mayor sensibilidad de las técnicas de neuroimagen funcional, concretamente de la FDG-PET, en la detección subaguda de alteraciones corticales, y especialmente subcorticales, tras un daño cerebral postraumático grave. A pesar de esta mayor sensibilidad, muchos estudios cuestionan la relevancia clínica de los hallazgos detectados con técnicas de neuroimagen funcional [6,21]. En este sentido, nuestros resultados sugieren que globalmente los datos de neuroimagen funcional reflejan la situación cognitiva y funcional resultante tras un TCE y son un indicador que puede resultar de utilidad, junto con otras variables clínicas de reconocido valor pronóstico (tiempo en coma y tiempo en APT), a la hora de establecer un pronóstico adecuado en términos de discapacidad.

A efectos prácticos, se asume que las fuerzas dinámicas generadas tras un TCE cerrado suelen provocar lesiones focales contusivas por efecto golpe o golpe-contragolpe, y/o lesiones difusas por fenómenos de aceleración-desaceleración o rotación del parénquima cerebral dentro de la estructura ósea del cráneo. En consonancia con nuestros resultados, las lesiones focales predominan en la región ventral y polar de los lóbulos frontales y temporales por la contusión del parénquima sobre la bóveda craneal y el macizo temporal. Estas lesiones focales resultan relati-

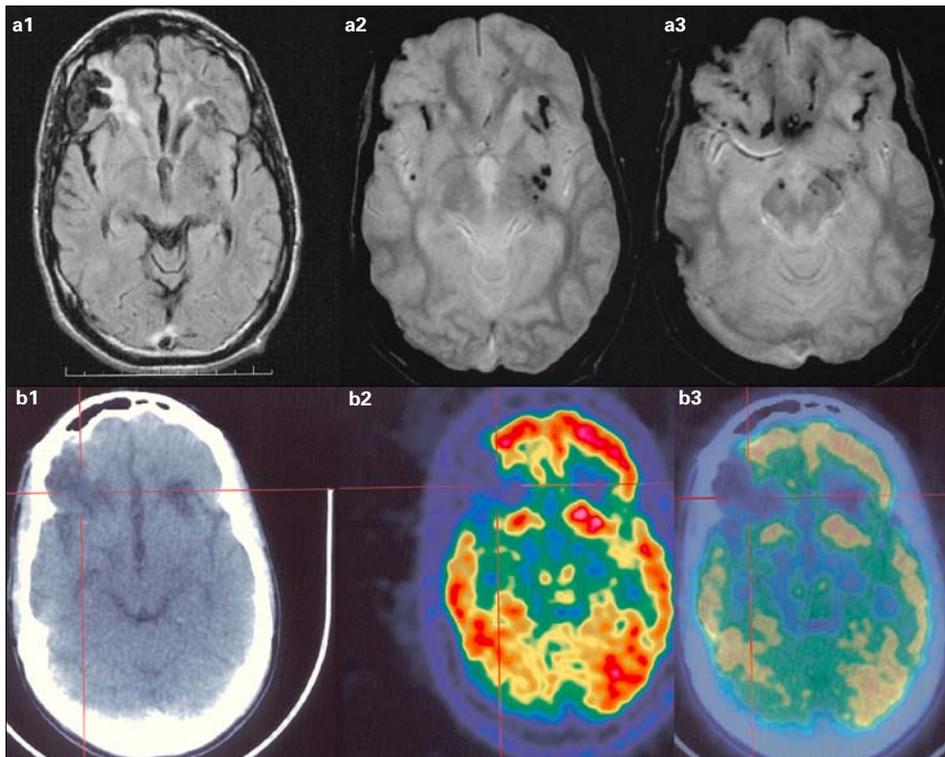


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética (RM) (a), tomografía computarizada (TC) (b1) y tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) (b2 y b3) de un paciente que había sufrido un traumatismo craneoencefálico ocho meses antes. Los cortes axiales muestran las diferentes sensibilidades de dichas técnicas para visualizar lesiones focales (a1, b1 y b2) y difusas (a2, a3, b2 y b3). Los estudios FDG-PET (b2) y PET-TC (b3) muestran un hipometabolismo marcado en las zonas en las que la TC y la RM identifican lesiones focales que se extienden hacia áreas estructuralmente indemnes, como la corteza temporoparietooccipital.

Tabla II. Modelo de regresión logística uni y multivariante con la puntuación del test de Barthel inicial y final (\pm desviación estándar) como variable dependiente.

	Univariante			Multivariante		
	Puntuación	<i>p</i>	OR (IC 95%)	Puntuación	<i>p</i>	OR
Barthel inicial						
Edad	–	NS	–	–	NS	–
Metabolismo cerebral total	0,34 \pm 0,14	0,02	1,4 (1-1,8)	–	NS	–
Tiempo en coma (días)	0,088 \pm 0,03	0,001	1,1 (1-1,15)	0,08 \pm 0,03	0,001	1 (1-1,1)
Tiempo en APT (días)	0,008 \pm 0,004	0,02	1 (1-1,01)	–	NS	–
Cronicidad (días)	–	NS	–	–	NS	–
Barthel final						
Edad	–	NS	–	–	NS	–
Metabolismo cerebral total	0,52 \pm 0,2	0,008	1,7 (1,4-2,4)	–	NS	–
Tiempo en coma (días)	0,03 \pm 0,01	0,009	1 (1-1,05)	–	NS	–
Tiempo en APT (días)	0,012 \pm 0,003	0,001	1 (1-1,02)	0,012 \pm 0,03	0,001	1 (1-1,02)
Cronicidad (días)	–	NS	–	–	NS	–

APT: amnesia postraumática; IC 95%: índice de confianza al 95%; NS: no significativo; OR: *odds ratio*.

vamente fáciles de identificar por las técnicas de neuroimagen convencional. En contraposición, las lesiones de DAD se producen en la sustancia blanca por efecto de la torsión y estiramiento

diferencias también en el metabolismo de estructuras subcorticales entre pacientes que han sufrido un TCE grave y que se encuentran en diferentes situaciones clínicas (estado vegetativo,

de los axones ante fuerzas rotacionales de progresión centrípeta. Estas lesiones difusas pueden pasar desapercibidas, o ser visibles sólo de forma parcial y durante un tiempo limitado con técnicas de neuroimagen poco sensibles, o incluso con técnicas de neuroimagen avanzadas si no se usan secuencias específicas [22-24] (Figs. 1 y 2).

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio habían sufrido un TCE grave de acuerdo no sólo con las características propias del traumatismo (escala de coma de Glasgow, tiempo en coma, tiempo en APT, etc.), sino también a la gravedad del grado de dependencia funcional y a la intensa afectación neuropsicológica que mostraban. Hoy día se acepta que, cuanto mayor es la intensidad del TCE, mayor será el vector de fuerza rotacional de progresión centrípeta generado, y mayor será la profundidad de aparición de las lesiones de DAD [4]. La gravedad del TCE, junto con las limitaciones en el método cualitativo de cuantificación del metabolismo empleado en nuestro estudio, justificaría la presencia de alteraciones en el metabolismo cerebral del 100% de los pacientes estudiados, la elevada frecuencia de afectación de estructuras subcorticales como el tálamo (84% de pacientes), y la mayor correlación de las variables dependientes de la gravedad del TCE con la afectación metabólica cortical y total. En este sentido, no es de extrañar que ante la presencia de alteraciones del metabolismo subcortical en la práctica totalidad de nuestra muestra, sea el número de áreas corticales afectas el mejor indicador de la gravedad del TCE de nuestros pacientes. Nuestros resultados coinciden con los de otros grupos de trabajo, que describen la existencia de correlación entre la gravedad del TCE y la del hipometabolismo cerebral global [20,21,25-27]. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que, empleando técnicas de análisis de imagen más sensibles (análisis basado en vóxel), es posible detectar

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Neurological disorders –public health challenges. Geneva: WHO; 2006.
- Marshall SB, Cayard C, Foulkes MA, Hults K, Gautille T, Charlebois DB, et al. The Traumatic Coma Data Bank: a nursing perspective, Part I. *J Neurosci Nurs* 1988; 20: 253-7.
- Englander J, Cifu DX, Wright JM, Black K. The association of early computed tomography scan findings and ambulation, self-care, and supervision needs at rehabilitation discharge and at 1 year after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 214-20.
- Grados MA, Slomine BS, Gerring JP, Vasa R, Bryan N, Denckla MB. Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: use of SPGR MRI to predict severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 350-8.
- Wardlaw JM, Easton VJ, Statham P. Which CT features help predict outcome after head injury? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 188-92.
- Bergsneider M, Hovda DA, McArthur DL, Etchepare M, Huang SC, Sehati N, et al. Metabolic recovery following human traumatic brain injury based on FDG-PET: time course and relationship to neurological disability. *J Head Trauma Rehabil* 2001; 16: 135-48.
- Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1461-71.
- Alavi A. Functional and anatomic studies of head injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: S45-50.
- De la Cueva L, Noé E, López-Aznar D, Ferri J, Sopena R, Martínez C, et al. Usefulness of FDG-PET in the diagnosis of patients with chronic severe brain injury. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25: 89-97.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-4.
- Shah S, Vanclay F, Cooper B. Predicting discharge status at commencement of stroke rehabilitation. *Stroke* 1989; 20: 766-9.
- Van der Naalt J. Prediction of outcome in mild to moderate head injury: a review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001; 23: 837-51.
- Tate RL. Assessing support needs for people with traumatic brain injury: the Care and Needs Scale (CANS). *Brain Inj* 2004; 18: 445-60.
- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30: 1538-41.
- Benedet MJ, Alejandro MA. Test de aprendizaje verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones; 1998.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Test de clasificación de cartas de Wisconsin. 2 ed. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
- Wechsler D. Escala de inteligencia para adultos-III. Madrid: TEA Ediciones; 1999.
- Slick DJ. Psychometrics in neuropsychological assessment. In Strauss E, Sherman E, Spreen O, eds. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 3-43.
- Fontaine A, Azouvi P, Remy P, Bussel B, Samson Y. Functional anatomy of neuropsychological deficits after severe traumatic brain injury. *Neurology* 1999; 53: 1963-8.
- Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Nakashima T, Iwama T. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 856-62.
- Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24: 919-26.
- Brandstark N, Kurki T, Tenovuo O, Isoniemi H. MR imaging of head trauma: visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Inj* 2006; 20: 409-16.
- Scheid R, Ott DV, Roth H, Schroeter ML, Von Cramon DY. Comparative magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 tesla for the evaluation of traumatic microbleeds. *J Neurotrauma* 2007; 24: 1811-6.
- Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, Von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T₂*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1049-56.
- Hattori N, Huang SC, Wu HM, Yeh E, Glenn TC, Vespa PM, et al. Correlation of regional metabolic rates of glucose with Glasgow Coma Scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med* 2003; 44: 1709-16.
- Nakashima T, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Soeda A, Iwama T. Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 236-42.
- Wu HM, Huang SC, Hattori N, Glenn TC, Vespa PM, Yu CL, et al. Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21: 149-61.
- Lull N, García-Blázquez MC, Chirivella J, Robles M, Ferri J, Morant A, et al. Influencia del metabolismo talámico en la recuperación de la conciencia después de un traumatismo craneoencefálico. *Neurología* 2006; 21: 513.
- Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124: 1263-89.
- Scheid R, Walthert K, Guthke T, Preul C, Von Cramon DY. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol* 2006; 63: 418-24.
- Umile EM, Sandel ME, Alavi A, Terry CM, Plotkin RC. Dynamic imaging in mild traumatic brain injury: support for the theory of medial temporal vulnerability. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1506-13.
- Ferri-Campos J, Chirivella-Garrido J, Renau-Hernández O, García-Blázquez MC, Ferri-Salvador N, Noguera-Escalera P, et al. ¿Cuándo pierden la información verbal los pacientes con daño cerebral postraumático? Implicaciones para la rehabilitación cognitiva. *Rev Neurol* 2008; 46: 109-14.
- Ahmed S, Bierley R, Sheikh JI, Date ES. Post-traumatic amnesia after closed head injury: a review of the literature and some suggestions for further research. *Brain Inj* 2000; 14: 765-80.
- Bates D. The prognosis of medical coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (Suppl 1): S20-3.

THE CLINICAL RELEVANCE OF FDG-PET IMAGING IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURIES

Summary. Aim. To evaluate the usefulness of positron emission tomography (PET) as a predictor of long-term disability after a severe traumatic brain injury (TBI). Patients and methods. Fifty-six patients who had sustained a severe TBI were assessed with a broad battery of cognitive and functional scales at baseline and 6-months after inclusion in a multidisciplinary rehabilitation program. All patients underwent a FDG-PET at baseline. A physician blind to clinical data performed a semi-quantitative analysis (normal vs altered) of functional neuroimaging (PET), including four cortical and three subcortical areas. The total number of lesions (cortical, subcortical and total) was correlated to the intensity of the TBI and to clinical data at admission and at follow-up. Results. All patients showed changes in cerebral metabolism, being the thalamus the area most frequently affected. The degree of cerebral hypometabolism showed a significant correlation with TBI severity, functional disability, global outcome and cognitive impairment not only at baseline but also at follow-up. Conclusions. According to our results, FDG-PET may be a useful tool when studying brain dysfunction after severe TBI. FDG-PET findings correlate with the TBI severity, and with the level of patients' disability, as well as with the degree of memory and intelligence impairment. However, clinical variables related to the severity of the TBI, still are the best predictors of functional outcome after TBI. [*REV NEUROL* 2009; 49: 58-63]

Key words. Disability. Neuropsychology. Outcome. Positron emission tomography. Rehabilitation. Traumatic brain injury.

ORIGINAL ARTICLE

Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: Relationship with consciousness and cognition

NURIA LULL^{1,2}, ENRIQUE NOÉ³, JUAN JOSÉ LULL¹, JAVIER GARCÍA-PANACH^{1,3}, JAVIER CHIRIVELLA³, JOAN FERRI³, DIEGO LÓPEZ-AZNAR⁴, PABLO SOPENA⁴, & MONTSE ROBLES¹

¹Grupo de Informática Biomédica, Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA), Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain, ²Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, Spain, ³Servicio de Daño Cerebral de los Hospitales NISA, Fundación Instituto Valenciano de Neurorehabilitación (FIVAN), Valencia, Spain, and ⁴Servicio PET-Medicina Nuclear, Hospital 9 de Octubre, Valencia, Spain

(Received 8 September 2009; revised 4 May 2010; accepted 16 May 2010)

Abstract

Objective: To study the relationship between thalamic glucose metabolism and neurological outcome after severe traumatic brain injury (TBI).

Methods: Forty-nine patients with severe and closed TBI and 10 healthy control subjects with ¹⁸F-FDG PET were studied. Patients were divided into three groups: MCS&VS group ($n = 17$), patients in a vegetative or a minimally conscious state; In-PTA group ($n = 12$), patients in a state of post-traumatic amnesia (PTA); and Out-PTA group ($n = 20$), patients who had emerged from PTA. SPM5 software implemented in MATLAB 7 was used to determine the quantitative differences between patients and controls. FDG-PET images were spatially normalized and an automated thalamic ROI mask was generated. Group differences were analysed with two sample voxel-wise t -tests.

Results: Thalamic hypometabolism was the most prominent in patients with low consciousness (MCS&VS group) and the thalamic hypometabolism in the In-PTA group was more prominent than that in the Out-PTA group. Healthy control subjects showed the greatest thalamic metabolism. These differences in metabolism were more pronounced in the internal regions of the thalamus.

Conclusions: The results confirm the vulnerability of the thalamus to suffer the effect of the dynamic forces generated during a TBI. Patients with thalamic hypometabolism could represent a sub-set of subjects that are highly vulnerable to neurological disability after TBI.

Keywords: Voxel-based analysis, positron emission tomography, consciousness, PET-FDG, prognosis, thalamus, traumatic brain injury

Introduction

Most traumatic brain injuries (TBI) result in widespread damage to the brain from the shearing forces exerted during rapid accelerations and decelerations during impact. This mechanism may produce both

focal and diffuse axonal injury (DAI). Focal cerebral contusions result from mechanical distortion of tissue preferentially in the ventral and polar frontal and anterior temporal areas, where the brain is confined by the bony ridges of the inner skull.

Correspondence: Dr Enrique Noé, Servicio de Daño Cerebral de los Hospitales NISA, Hospital Valencia al Mar, C/ Río Tajo n° 1, 46011 Valencia, España. Tel: (34) 963.352.500. Fax: (34) 963.352.501. E-mail: enoe@comv.es

ISSN 0269-9052 print/ISSN 1362-301X online © 2010 Informa Healthcare Ltd.
DOI: 10.3109/02699052.2010.494592

RIGHTS LINK

This focal damage is usually easily detected with conventional neuroimaging techniques [1]. On the other hand, diffuse axonal disruptions are caused by both linear and rotational acceleration-deceleration forces and exhibit a centripetal gradient such that the more severe the injury, the deeper are the lesions in the brain [2, 3]. The presence of DAI makes TBI particularly challenging for anatomic-clinical correlations because, although DAI is considered to be the major determinant of outcome after TBI, it is usually under-diagnosed by conventional neuroimaging techniques [4, 5].

The unique combination of diffuse and focal damage as well as the transient visibility of DAI have been proposed to explain why standard neuroimaging techniques, such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), which are traditionally useful in other neurological diseases, have failed to reveal a consistent relationship between function and the site of structural lesions in most cases of TBI [4, 6–8]. The advent of new functional neuroimaging techniques has revealed areas of cerebral dysfunction in regions that appear structurally intact on CT or MRI [1, 9–13]. This differential sensitivity of neuroimaging techniques has special clinical relevance when functional changes in the deep brain nuclei affected by DAI are to be detected. In this sense, the thalamus is a particularly interesting structure to study since it plays a crucial role in neurocognitive processes as a centrally located relay station for information through the brain [14]. Thalamic functions include the integration of sensorimotor functions through its connections with the associative cortex, the regulation of consciousness and arousal mechanisms through the reticulothalamic system, the control of emotions as a component of the limbic system, and it is also involved in language and cognitive functions through specific thalamo-cortico-thalamic connections [14–16].

Most previous investigations on thalamic metabolism in patients with TBI have focused on its relationship with the level of consciousness through its connections with the ascending reticular activating system [17–19]. The clinical relevance of thalamic metabolism in non-comatose patients, as well as the participation of this structure in neuronal networks responsible of more complex cognitive functions, has been limited by difficulties in neuroimaging data analysis that can make one understand brain function in terms of a dynamic flow of information across large-scale brain pathways [20, 21].

In recent years, the development of different voxel-based image analysis methods has improved the accuracy and objectivity in the detection of metabolic abnormalities between groups of patients with

injuries in the central nervous system [13]. Specifically, studies of the functional connectivity in patients with a low level of arousal have identified a specific metabolic impairment in a wide cortico-subcortical network as an expression of a disconnection syndrome encompassing cortico-thalamo-cortical connections affected by DAI lesions [18]. The clinical relevance of thalamic metabolisms in TBI patients without disorders of consciousness, such as those in a post-traumatic amnesia (PTA) period or those who have emerged from PTA has been poorly investigated.

Previous studies have focused on quantifying neuronal volume loss in TBI and studying the physiopathological mechanisms that cause this loss (diffuse vs traumatic axonal injury, stretching vs shearing, etc.). This neuronal damage, which is more pronounced in thalamic nuclei, has been associated to traumatism severity and to patients' outcome [22–24]. This paper studied the relationship between neurological outcome and thalamic function, measured through glucose metabolism, in a sample of patients who had sustained a severe TBI. This study has compared functional and structural neuroimaging data in an effort to explain those mechanisms affecting thalamic metabolism after a TBI. For these purposes, a slightly modified version of the voxel-based morphometry technique (VBM) is introduced that was originally planned for the analysis of anatomical MRIs [25, 26] to analyse ^{18}F -FDG-positron emission tomography (PET) images. The aim of this study is to observe the differences in thalamic metabolisms by comparing one-volume-per-subject PET scans. In that way, the method is more similar in concept to the original VBM [25, 26], contrasting one scan per subject, than the previously referenced studies, in which the tests were conducted on images obtained at various time points in the same session for each patient. It is hypothesized that patients with lower thalamic metabolism represent a sub-set of subjects that are highly vulnerable to neurological and functional disability after TBI.

Material and methods

Patients

From February 2000 through May 2009, 158 of 317 consecutive head-injury patients attending an Acquired Brain Injury Rehabilitation Service of a large metropolitan hospital underwent an ^{18}F -FDG PET. PET imaging data of 99 patients from the total pool were available or had sufficient quality for quantitative statistical analysis.

Seventy-nine of the 99 TBI patients with a Glasgow Coma Scale score (GCS) ≤ 8 , aged between

16–65 years, were initially eligible for this study. All patients underwent a structural neuroimaging examination (MRI: $n = 32$ and CT: $n = 17$) a mean of 47.6 (SD 46.8) days after FDG-PET. All patients with large focal thalamic lesions or penetrating brain injury were excluded from the study and the presence of DAI on both sides of the thalamus was registered. All remaining patients were classified at inclusion in three clinical groups according either to their level of awareness (vegetative state and minimally consciousness state) or their cognitive status (PTA and out-of-PTA). The clinical criteria for a vegetative state and a minimally conscious state were adapted from the American Academy of Neurology recommendations [27]. Post-traumatic amnesia was prospectively evaluated with the Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT) [28] in all patients admitted during the PTA period or was retrospectively calculated on the basis of information given by family members in those patients who had already recovered from PTA at the time of admission to the facility.

According to this classification, a patient's neurological status at admission was defined as: vegetative state or minimally conscious state (MCS&VS group: $n = 17$), PTA (In-PTA group: $n = 12$) and Out of PTA patients (Out-PTA group: $n = 20$) matched in age and chronicity with the two other groups. Ten healthy adult volunteers (mean age 40.8 (SD 15.4) years, range 21–49 years; six men and four women) were recruited as normal controls. None had a history of head injury or a major neurological, physical or psychiatric disorder. All study participants gave written informed consent. In patients with a low level of consciousness, consent was obtained from a close relative. Table I summarizes the demographic data of the three groups.

Acquisition of PET images

All patients underwent a PET/CT brain study after an intravenous injection of a dose of 1–10 MBq kg⁻¹ of 2-fluorine-2-deoxy-18F-D-glucose (FDG), with a maximum dose of 370 MBq. All patients remained without any food ingestion for at least 4–6 hours prior to the injection of the radiotracer. Furthermore, all of them presented blood glucose levels below 150 mg dl⁻¹. Patients remained at rest and in a supine position in a quiet, dark room from several minutes prior to the administration of the radiopharmaceutical until 30 minutes afterwards.

Images were obtained using a tomograph PET/CT (GE Discovery LS4 PET/CT Scanner System) with the acquisition of a CT transmission scan, followed by a 3D PET emission study that lasted for 10 minutes obtaining 4–5 mm slices. The reconstruction of the PET images was performed using an iterative algorithm with attenuation correction from the CT. The images were reoriented in a XELERIS console following the orbitomeatal axis, allowing the presentation of the study in transverse, coronal and sagittal views.

Voxel-based PET analysis

Images were processed and analysed on a Microsoft workstation with MATLAB 7.4 software (The MathWorks, Natick, MA) and SPM software (Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). The SPM standard functional method analysis could not be applied in this study, since the image acquisition consisted of a single image volume by subject. Besides, the PET standard template that is available in SPM5 was originally built using (15)O-H(2)O PET images.

Table I. Comparison of characteristics between patients. Data are mean (SD).

	MCS&VS ($n = 17$)	In-PTA ($n = 12$)	Out-PTA ($n = 20$)	<i>p</i>
Age (years)	30.3 (7.7)	35.2 (15.8)	30.9 (9)	NS
Chronicity (days)	293.9 (234.3)	255 (143.9)	217 (126)	NS
Sex (male/female)	14/3	7/5	17/3	NS
Education (years)	10 (3.4)	10 (4)	9.7 (3.3)	NS
Coma (days)	–	42.9 (58.6)	19.9 (18.9)	NS
PTA (days)	–	–	78.5 (72.5)	–
TCDB (<i>n</i>)				
Diffuse I/II/III/IV	0/1/8/0	0/6/2/0	0/12/2/1	0.03
Focal evacuated yes/no	6/2	2/2	3/2	
CT/MRI thalamic lesion (<i>n</i>)				
Diffuse unilateral	1	1	2	NS
Diffuse bilateral	1	0	0	
Aetiology (<i>n</i>)				NS
Traffic Motor/Pedestrian	12/1	6/1	13/2	
Falls	1	2	3	
Violent injuries	3	3	2	

These two possible confounds and the use of a template not originated from the study subjects' data, could lead to inconsistent interpretations of the statistical analysis [29]. To avoid these confounders, a custom template was generated for each pair of groups to be compared. That was a reliable and near to reality source of information and avoided specific bias that would result from the use of a standard template. In the process of creating the custom template, the SPM5 PET standard template was used.

The image intensity between participants was normalized before the creation of the template. This normalization consisted of detecting the voxel with maximum intensity in the image and dividing the intensity in each voxel by the maximum value. These intensity values, indicators of metabolism, became comparable values between subjects, removing variations such as metabolic differences because of weight, age, etc. Spatial location was manually checked for each volume image. Two volumes were manually reoriented, as their centres were not aligned with the anterior-posterior commissure line.

Afterwards, an initial spatial normalization to the SPM PET standard template was achieved by using an affine transformation of the normalized intensity images of the study. The aim of such normalization, i.e. placing all the brain regions in the same space, was to obtain a custom PET template. The process began by transferring each one of the normalized-in-intensity images of the study to the same space by means of a 12° of freedom affine transformation. The output images were averaged to get a volumetric reference image that summed up information from all the original images. Subsequently, the average image was smoothed by a three-dimensional filter, a Gaussian kernel with full-width-at-half-maximum of 6 mm × 6 mm × 6 mm. This smoothed image was the custom PET template for this study. The use of the Gaussian kernel made the voxel values follow a normal distribution, while individual anatomical differences that did not come from each subject's clinical status were eliminated, thus increasing the validity of the subsequent statistical analysis [30].

After the PET template creation step, the original volumes were warped by means of a non-linear spatial normalization procedure to take them to the custom PET template space. A selection of a Region of Interest (ROI) that included the thalamus was then made. The thalamus was traced automatically by generating a mask of the region of interest using the atlas proposed by Tzourio-Mazoyer et al. [31], Automated Area Labeling (AAL) with the software MRICron (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>), by creating a volume of interest

(VOI 3D) around the region classified by AAL as the thalamus, with a morphometrical dilation of three voxels. By checking the generated mask on the images to be analysed, it could be observed that the obtained mask also took regions that could hinder the study (pallidum and putamen). The mask was therefore manually diminished, taking out these two regions.

Statistical analyses

Statistical analysis of the images was carried out under the framework of the General Linear Model (GLM) using the SPM software. A design matrix and a model of statistical test for comparison were defined for each pair of groups (Controls > MCS&VS, Controls > In-PTA, Controls > Out-PTA, Out-PTA > MCS&VS, Out-PTA > In-PTA and In-PTA > MCS&VS and their opposites).

The model fitting consisted of estimating the parameters to obtain the best approximation of the data to the model. A resolution of the model was made by means of a two-sample Student's *t*-test that was independently applied to each voxel using contrasts, with the aim of measuring the interactions and, therefore, the possible differences between each pair of groups.

The levels of statistical significance were established by applying, in each case, a correction for multiple comparisons using the technique of ratio of false positives (False Discovery Rate, FDR) [32], which controls the proportion of false positives in the study and corrects potential problems of repeating a linear statistical test on hundreds of thousands of voxels. Thus, differences in the thalamic metabolism between the three groups of patients and the healthy control group were tested using $p < 0.05$ as a level of statistical significance for an FDR-corrected value.

Results

There were significant differences in the thalamic metabolism comparisons between the four groups, compared two by two. Those differences are specified below. The control group showed the largest difference in thalamic metabolism compared against the other groups, achieving the greatest difference between the healthy controls and MCS&VS group (patients in Minimally Conscious State or Vegetative State) (Figure 1, upper part). The second greatest difference was observed between the healthy controls and In-PTA group (patients in post-traumatic amnesia) (Figure 1, middle part) and finally the controls and Out-PTA group (patients who have emerged from PTA) (Figure 1, lower part). Otherwise, no differences were detected in the opposite direction

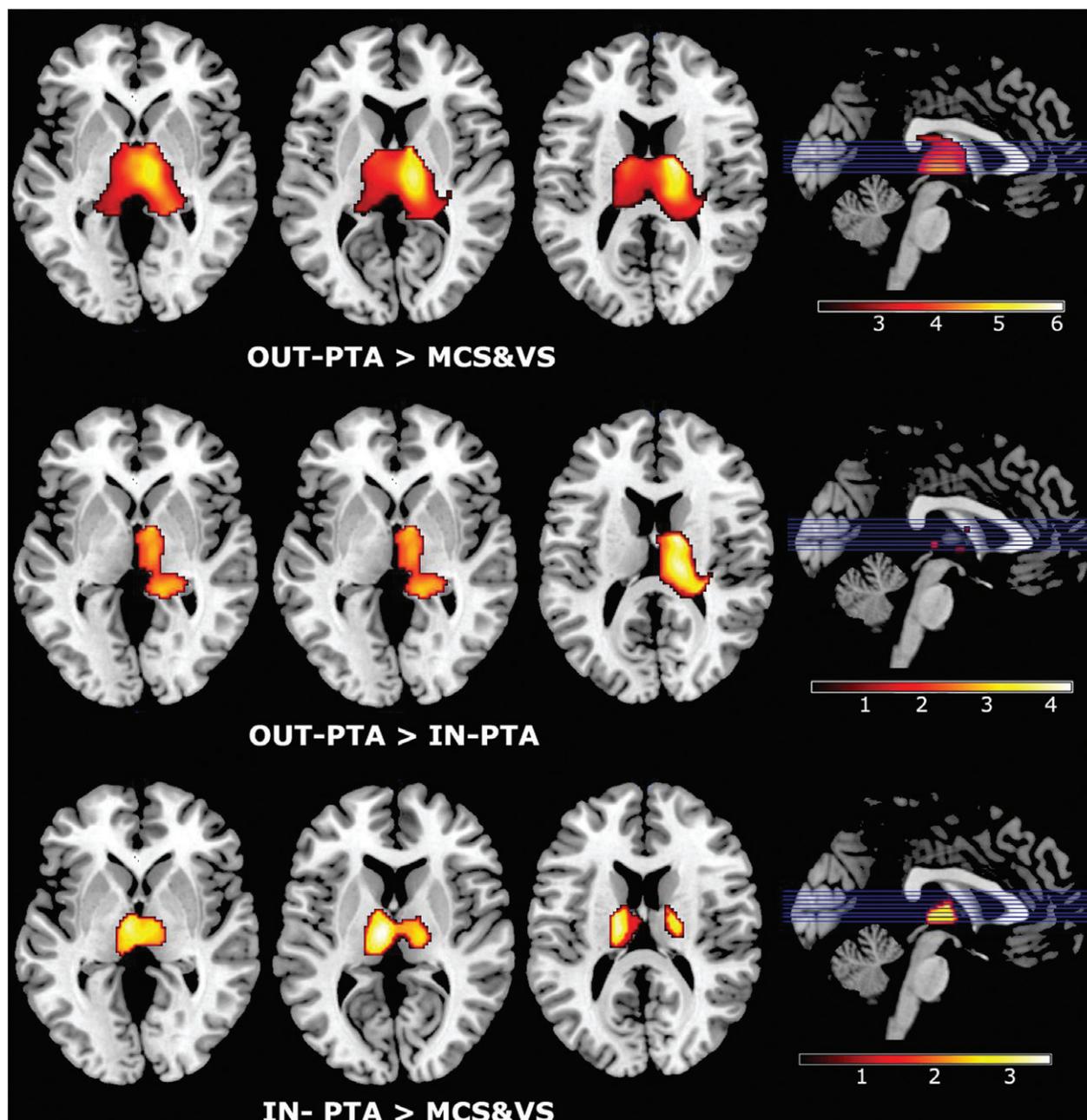


Figure 1. Metabolic differences between patients. Upper part: metabolic differences between patients who have emerged from a PTA state and patients in minimally conscious state or vegetative state (Out-PTA > MCS&VS). Middle part: metabolic differences between patients who have emerged from a PTA state and patients in a PTA state (Out-PTA > In-PTA). Lower part: metabolic differences between patients in a PTA state and patients in a minimally conscious state or vegetative state (In-PTA > MCS&VS). Right part: Sagittal view of thalamus with metabolism-differences-intensity-bar with Z-values below.

(i.e. no voxel survived the comparisons: MCS&VS > Control, In-APT > Control and Out-APT > Control).

An increased thalamic metabolism was found in the Out-PTA group compared to the MCS&VS group (Figure 2, upper part). This comparison showed the higher metabolism difference between patients. Increased metabolism was also detected

in the Out-PTA group compared to the In-PTA group (Figure 2, middle part), but in this case, as is observed in Figure 2, only unilateral thalamic metabolic differences had been detected. Between-groups differences in the number and location of thalamic lesions or the existence of focal lateralized lesions in cortical areas which are connected to the thalamus, in combination

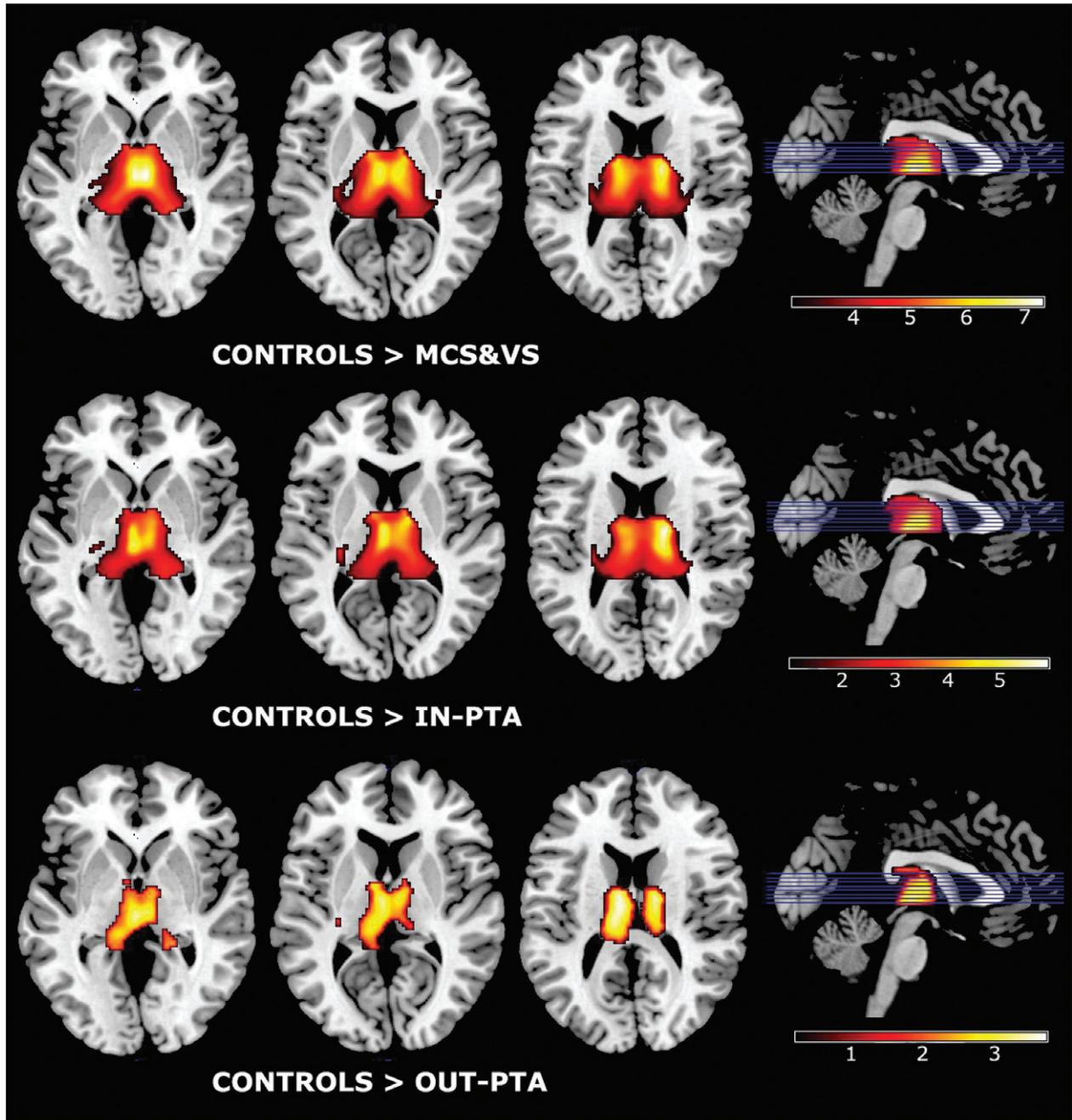


Figure 2. Metabolic differences between controls and patients. Upper part: metabolic differences between controls and patients in minimally conscious state or vegetative state (Control > MCS&VS). Middle part: metabolic differences between controls and patients in a post-traumatic amnesia state (Controls > In-PTA). Lower part: metabolic differences between controls and patients who have emerged from a post-traumatic amnesia state (Control > Out-PTA). Right part: Sagittal view of thalamus with metabolism-differences-intensity-bar with Z-values below.

with sample length limitations, could possibly explain the results. Specifically, six (30%) of the Out-PTA patients had unilateral focal lesions in the frontal cortex compared to three (25%) of the In-PTA patients, but between-groups hemispheric differences in the location of those lesions reached 80%.

There was no increased activation in any area of the thalamus when testing in the opposite direction

(In-PTA > Out-PTA or MCS&VS > Out-PTA). Finally, significant metabolism differences were found in the comparison In-PTA > MCS&VS (Figure 1, lower part). No voxel survived the reverse test (MCS&VS > In-PTA).

The results are presented in the form of parametric probability maps where the intensity or brightness of each voxel was determined by its corresponding z statistic (Table II).

Table II. Representation of studies and significant values: corrected p -values, Ke (number of voxels), maximum Z -values, MNI coordinates (mm) and region.

Groups	p corrected	Ke	Z -values	Coordinates (mm)	Region
Controls > MCS&VS	0.008	4260	7,07	4-18 0	Right Thalamus
			6,78	16-10 16	Right Thalamus
			6,28	-12-14 18	Left Thalamus
Controls > In-PTA	0.002	3758	5,88	14-12 16	Right Thalamus
			5,75	16-20 18	Right Thalamus
			5,48	-2-12 6	Left Thalamus
Controls > Out-PTA	0.010	1942	3,87	-10-16 18	Left Thalamus
			3,75	14-12 18	Right Thalamus
			3,55	-2-20 0	Left Thalamus
Out-PTA > MCS&VS	0.032	3533	6,07	14-2 14	Right Thalamus
			5,61	12-16 8	Right Thalamus
			4,04	18-34 0	Right Thalamus
Out-PTA > In-PTA	0.025	1664	4,15	12-4 14	Right Thalamus
			3,96	14-22 16	Right Thalamus
			3,93	12-2 6	Right Thalamus
In-PTA > MCS&VS	0.022	1140	3,6	-16-14 18	Left Thalamus
			3,59	-6-12 6	Left Thalamus
			3,43	-16-6 16	Left Thalamus

Discussion

Knowledge about structural and functional brain connectivity has recently improved thanks to the development of new neuroimaging techniques and new mathematical models precise enough to detect the location and quantify the function of specific brain structures and neuronal pathways [20]. Recent functional connectivity studies based on these advances have shed some light on some of the neural structures and activity patterns that underlie specific human behaviours in normal and pathological conditions [14, 15, 17, 18]. Fragmentations by regions of interest (ROI) and especially VBM techniques have been used recently in these studies to understand some of the symptoms that occur in patients who have suffered a TBI [13, 33]. These techniques have been able to characterize quantitatively the distribution of anatomical structures [24], such as the thalamus, that appear more functionally involved in maintaining consciousness [12, 17, 18, 34, 35].

Using a VBM technique, the results agree with previous studies that have documented a selective vulnerability of the thalamus and a direct relationship between greater thalamic injury and poorer clinical outcome after a TBI, suggesting that thalamic metabolism may provide valuable information regarding long-term morbidity [3, 12, 36–38]. The greatest thalamic hypometabolism in the group of patients with the worst functional status, as well as the severity of this hypometabolism in the deepest thalamic nuclei, agree with the TBI depth of lesion model postulated by Ommaya and Gennarelli [39]. According to this theory, the distribution of lesions

after a TBI follows a centripetally directed cortical–subcortical–brainstem sequence of progression, which correlates precisely with the increasing severity of head injury. Conventional imaging studies supporting this theory have shown a clear relationship between the depth of brain lesions and the severity of impaired consciousness [3, 36, 40]. Anatomical studies confirm this assumption since it is well known that the reticular activating system, including mid-line structures in the upper pons, midbrain and thalamus, is crucial to the maintenance of wakefulness [41]. Unfortunately, limitations in the sample size did not allow one to differentiate between patients who were in a vegetative state or in a minimally conscious state. In this sense, Nakayama et al. [12] have previously shown that the gradient of thalamic hypometabolism described here can also distinguish between these two clinical situations.

Many neuropathological studies have shown that lesions in the thalamic mid-line and intralaminar nuclei that act as the apex of this ‘activating system’, even in the presence of a relatively intact cortex, are enough to justify a low state of awareness as described in cases of vegetative state [42]. The decreased thalamic metabolism, occurring not only in the patients in a vegetative or minimally conscious state, but also in the patients with an adequate level of awareness, might be related to many of the cognitive problems presented by these patients, especially those studied during the PTA period [43]. Data on functional neuroimaging studies including patients during the PTA period are still not available to the authors’ knowledge. Furthermore, the few structural neuroimaging

studies previously published during this period have shown a preferential involvement of the medial temporal cortex, the central brain structures or the connections between both [44, 45].

Three main possibilities have been suggested in the literature to explain the diminished thalamic metabolism found in this study [12, 17, 18, 34, 36]. First, it could be more reflective of the diminished activity in thalamic regions due to focal thalamic injuries; second, it could also be a disconnection process caused by DAI in the white matter; or, third, it could represent a downstream deafferentation phenomenon caused by focal cortical contusions in structures that are connected with the thalamus. Prior studies show that the thalamus is protected from the direct traumatic insult which is caused after a TBI, so the appearing of neuropathological changes in the thalamus are most probably due to secondary degeneration, when other structures, especially cortical, are damaged [46]. The vast majority of the patients showed an absence of structural lesions in the thalamus, which may suggest that the thalamic hypometabolism described here supports the disconnection/deafferentation theory. However, it is also possible that the low sensitivity of the structural neuroimaging technique used or the chronicity of this sample precluded the detection of focal structural damage. Future studies, including data analysis of the cortical metabolism in those areas anatomically connected with the thalamus, are currently being carried out in the institution to resolve this question.

Given the physiological relevance of thalamic connections, not only with cortical, but also with subcortical structures, thalamic hypometabolism in severe TBI should be interpreted as an alarm sign since it clearly represent a decrease in connectivity and therefore in functionality of such networks. The data are consistent with the findings of Little et al. [47] using Diffusion Tensor Image, suggesting that cognitive dysfunction after TBI is correlated with the integrity of thalamocortical projection fibres. Other clinical responses, ranging from coma through better stages of recovery, could be the expression of the level of functionality of these neuronal connections.

These results suggest that functional neuroimaging techniques offer the clinician a more accurate picture of the cerebral dysfunction resulting after TBI than conventional techniques. This information may help to understand the pathophysiological mechanisms that underlie many of the symptoms that these patients present along the evolution of the disease. Functional neuroimaging will never replace clinical assessment, but both combined can help

clinical decision-making, rehabilitation planning and communication with patients and their families by showing a vision of residual brain function after the injury. Bearing in mind the cross-sectional design of this study and considering that PET imaging was performed at rest, the challenge now is to discover the conditions and mechanisms by which some of these patients regain consciousness and improve cognition.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Gallagher CN, Hutchinson PJ, Pickard JD. Neuroimaging in trauma. *Current Opinion in Neurology* 2007;20:403–409.
- Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Döhning W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochirurgica* 2001;143:263–271.
- Grados MA, Slomine BS, Gerring JP, Vasa R, Bryan N, Denckla MB. Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: Use of SPGR MRI to predict severity and outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001;70:350–358.
- Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: Diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001;82:1461–1471.
- Scheid R, Walther K, Guthke T, Preul C, von Cramon DY. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Archives of Neurology* 2006;63:418–424.
- Brandstack N, Kurki T, Tenovuo O, Isoniemi H. MR imaging of head trauma: Visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Injury* 2006;20:409–416.
- Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: Evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR: American Journal Neuroradiology* 2003;24:1049–1056.
- Xu J, Rasmussen I, Lagopoulos J, Häberg A. Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *Journal of Neurotrauma* 2007;24:753–765.
- Ichise M, Chung DG, Wang P, Wortzman G, Gray BG, Franks W. Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: A correlation with neuropsychological performance. *Journal of Nuclear Medicine* 1994;35:217–226.
- Levine B, Fujiwara E, O'Connor C, Richard N, Kovacevic N, Mandic M, Restagno A, Easdon C, Robertson IH, Graham SJ, et al. *In vivo* characterization of traumatic brain injury neuropathology with structural and functional neuroimaging. *Journal of Neurotrauma* 2006;23:1396–1411.

11. Metting Z, Rödiger LA, De Keyser J, van der Naalt J. Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury. *Lancet Neurology* 2007;6:699–710.
12. Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Nakashima T, Iwama T. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: An FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006;77:856–862.
13. Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Yasokawa YT, Miwa K, Yoshimura SI, Iwama T. Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006;77:850–855.
14. O'Leary DD, Schlaggar BL, Tuttle R. Specification of neocortical areas and thalamocortical connections. *Annual Review of Neuroscience* 1994;17:419–439.
15. Mitelman SA, Byne W, Kemether EM, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM, Buchsbaum MS. Metabolic thalamocortical correlations during a verbal learning task and their comparison with correlations among regional volumes. *Brain Research* 2006;1114:125–137.
16. Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Research Reviews* 2002;39:107–140.
17. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000;355:1790–1791.
18. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *NeuroImage* 1999;9:377–382.
19. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurology* 2004;3:537–546.
20. Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. Imaging structural and functional connectivity: Towards a unified definition of human brain organization? *Current Opinion in Neurology* 2008;21:393–403.
21. Price CJ, Friston KJ. Functional imaging studies of neuropsychological patients: Applications and limitations. *Neurocase* 2002;8:345–354.
22. Kim J, Avants B, Patel S, Whyte J, Coslett BH, Pluta J, Detre JA, Gee JC. Structural consequences of diffuse traumatic brain injury: A large deformation tensor-based morphometry study. *NeuroImage* 2008;39:1014–1026.
23. Maxwell WL, MacKinnon MA, Smith DH, McIntosh TK, Graham DI. Thalamic nuclei after human blunt head injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2006;65:478–488.
24. Sidaros A, Skimminge A, Liptrot MG, Sidaros K, Engberg AW, Herning M, Paulson OB, Jernigan TL, Rostrup E. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: A longitudinal study with clinical correlates. *NeuroImage* 2009;44:1–8.
25. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage* 2000;11:805–821.
26. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001;14:21–36.
27. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349–353.
28. Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 1979;167:675–684.
29. Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martinez-Lazaro R, Molina V, Garcia-Barreno P, Desco M. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *NeuroImage* 2003;19:601–612.
30. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping* 1999;7:254–266.
31. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002;15:273–289.
32. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage* 2002;15:870–878.
33. Nakashima T, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Soeda A, Iwama T. Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2007;28:236–242.
34. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1999;67:121.
35. Tommasino C, Grana C, Lucignani G, Torri G, Fazio F. Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1995;7:109–116.
36. Anderson CV, Wood DM, Bigler ED, Blatter DD. Lesion volume, injury severity, and thalamic integrity following head injury. *Journal of Neurotrauma* 1996;13:59–65.
37. Ge Y, Patel MB, Chen Q, Grossman EJ, Zhang K, Miles L, Babb JS, Reaume J, Grossman RI. Assessment of thalamic perfusion in patients with mild traumatic brain injury by true FISP arterial spin labelling MR imaging at 3T. *Brain Injury* 2009;23:666–674.
38. Uzan M, Albayram S, Dashti SG, Aydin S, Hanci M, Kuday C. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003;74:33–38.
39. Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain* 1974;97:633–654.
40. Giacino J, Whyte J. The vegetative and minimally conscious states: Current knowledge and remaining questions. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2005;20:30–50.
41. Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001;124:1263–1289.
42. Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P, Goode R. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1469–1475.
43. Ahmed S, Bierley R, Sheikh JI, Date ES. Post-traumatic amnesia after closed head injury: A review of the literature and some suggestions for further research. *Brain Injury* 2000;14:765–780.

44. Wilson JT, Hadley DM, Wiedmann KD, Teasdale GM. Neuropsychological consequences of two patterns of brain damage shown by MRI in survivors of severe head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995;59: 328–331.
45. Wilson JT, Teasdale GM, Hadley DM, Wiedmann KD, Lang D. Post-traumatic amnesia: Still a valuable yardstick. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994;57: 198–201.
46. Fearing MA, Bigler ED, Wilde EA, Johnson JL, Hunter JV, Xiaoqi L, Hanten G, Levin HS. Morphometric MRI findings in the thalamus and brainstem in children after moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of Child Neurology* 2008;23:729–737.
47. Little DM, Kraus MF, Joseph J, Geary EK, Susmaras T, Zhou XJ, Pliskin N, Gorelick PB. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology* 2010;74:558–564.

A Voxel-Based Analysis of FDG-PET in Traumatic Brain Injury: Regional Metabolism and Relationship between the Thalamus and Cortical Areas

Javier García-Panach,^{1,2} Nuria Lull,^{1,3} Juan José Lull,¹ Joan Ferri,² Carlos Martínez,⁴
Pablo Sopena,⁴ Montserrat Robles,¹ Javier Chirivella,² and Enrique Noé²

Abstract

The objective was to study the correlations and the differences in glucose metabolism between the thalamus and cortical structures in a sample of severe traumatic brain injury (TBI) patients with different neurological outcomes. We studied 49 patients who had suffered a severe TBI and 10 healthy control subjects using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET). The patients were divided into three groups: a vegetative or minimally-conscious state (MCS&VS) group ($n=17$), which included patients who were in a vegetative or a minimally conscious state; an In-post-traumatic amnesia (In-PTA) group ($n=12$), which included patients in PTA; and an Out-PTA group ($n=20$), which included patients who had recovered from PTA. SPM5 software was used to determine the metabolic differences between the groups. FDG-PET images were normalized and four regions of interest were generated around the thalamus, precuneus, and the frontal and temporal lobes. The groups were parameterized using Student's *t*-test. Principal component analysis was used to obtain an intensity-estimated-value per subject to correlate the function between the structures. Differences in glucose metabolism in all structures were related to the neurological outcome, and the most severe patients showed the most severe hypometabolism. We also found a significant correlation between the cortico-thalamo-cortical metabolism in all groups. Voxel-based analysis suggests a functional correlation between these four areas, and decreased metabolism was associated with less favorable outcomes. Higher levels of activation of the cortico-cortical connections appear to be related to better neurological condition. Differences in the thalamo-cortical correlations between patients and controls may be related to traumatic dysfunction due to focal or diffuse lesions.

Key words: cerebral metabolism; consciousness; functional imaging; head injury; image analysis; positron emission tomography

Introduction

THE CLINICAL CONSEQUENCES of traumatic brain injury (TBI) are directly related to factors derived from the actual trauma, such as the severity, mechanism, and location or duration of the impact (Gennarelli and Graham, 2005). It is now commonly accepted that the recovery of motor, cognitive, behavioral, and emotional deficits after TBI requires a multidisciplinary and individualized therapeutic approach that is based on the information provided by the factors

mentioned above (Turner-Stokes, 2008). Therefore, neuroimaging techniques can help both in the understanding of the neuroanatomical basis of these changes, and in the understanding of the diversity and heterogeneity of the clinical course of these patients. In addition, neuroimaging data could be used in the near future to guide the most effective therapeutic approaches in patients with TBI.

Typically, moderate to severe TBI causes an abrupt transfer of mechanical energy into the brain parenchyma, which results in injuries that disrupt normal neurological function.

¹Grupo de Informática Biomédica, Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA), Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain.

²Servicio de Daño Cerebral de los Hospitales NISA, Fundación Hospitales NISA, Valencia, Spain.

³Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, Spain.

⁴Servicio PET-Medicina Nuclear, Hospital 9 de Octubre, Valencia, Spain.

This mechanical energy can result in contusive focal lesions that usually appear in the cortical structures, and diffuse axonal injury (DAI) that usually follows a depth gradient that is dependent on the intensity of the forces exerted at the cephalic level (Grados et al., 2001). The importance of DAI has recently been highlighted when it was demonstrated that these diffuse lesions play an important role in the cognitive impairment and decreased awareness seen after TBI. However, subtle diffuse lesions may not appear on structural imaging, or if present, their extent or location are often not correlated with many of the clinical symptoms that are commonly observed in these patients. Therefore, there is increasing interest in developing and applying new functional neuroimaging techniques that are specifically designed for the detection of DAI (Meythaler et al., 2001; Scheid et al., 2006).

The integrity of cerebral cortico-subcortical connectivity is essential for maintaining normal brain function (Bassett and Bullmore, 2009; Sporns and Honey, 2006). This connectivity is particularly vulnerable to the effects of traumatic injuries that can alter not only the individual components of the network (focal lesions), but also the connections between brain nodes (DAI). Because of its connections to the ascending reticular system and its role in cognitive information processing via its connections to the cerebral cortex, the thalamus seems to play a central role in the network that is responsible for maintaining awareness (Laureys et al., 1999b; Mitelman et al., 2006; Zhang et al., 2008). Recently, Laureys and associates described a brain network that is involved in maintaining awareness after TBI, and includes the thalamus, precuneus, and the frontal cortex (Laureys et al., 1999a). The functionality of brain network systems in TBI patients throughout the entire recovery process is currently being elucidated.

Our group has previously demonstrated that the thalamic hypometabolism that is detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients who have suffered a severe TBI is directly related to patient neurological outcome (Lull et al., 2010). Given the well-known thalamic connectivity to cortical regions, such as the precuneus or fronto-temporal cortex, which are especially vulnerable to the effects of a TBI, the study of the integrity of these systems is highly interesting. Characteristically, damage to these regions has been linked to deficits in complex neurocognitive functioning and behavioral changes that lead to reduced functional recovery after a TBI (Kennedy et al., 2008; Levin and Kraus, 1994). In this article, we extend our analysis to other structures of the cerebral cortex, including the frontal cortex, temporal cortex, and precuneus. Our aim was to study the integrity of the connections between these cortical structures and the connections that are established between these cortical structures and deep brain structures such as the thalamus.

We used a variation of voxel-based morphometry (VBM; Ashburner and Friston, 2000; Good et al., 2001) to analyze the data from metabolic FDG-PET images from a sample of patients with different neurological outcomes after TBI. This method, which was originally used for anatomical magnetic resonance (MR), has been previously used in the study of thalamic metabolism in TBI patients (Lull et al., 2010). This method allows us to analyze, process, and quantify the differences in FDG-PET signals with an independent treatment for each voxel of the image. Specifically, we have applied this

method for the analysis of the regions of interest (ROI) involved in our study. Our hypothesis was that the metabolism of these structures and the functional networks that are established between them are related to the neurological and functional outcome after TBI.

Methods

Subjects

The sample included in this study has been previously described (Lull et al., 2010). It consists of 10 healthy controls (mean age 40.8 [SD 15.4] years; six men and four women), and 49 severe TBI patients, aged 16–65 years, who were divided into three clinical groups according to either their level of consciousness or their cognitive outcome. The classification of the groups was as follows: patients who were in a vegetative or minimally-conscious state (MCS&VS, $n=17$), patients who experienced post-traumatic amnesia (In-PTA, $n=12$), and patients who had recovered from PTA (Out-PTA, $n=20$). Demographic data from the TBI patients are shown in Table 1. The classification criteria of this sample may also be reviewed in detail in our previous publication (Lull et al., 2010).

Patients in PTA were included regardless the intensity of their cognitive or psychiatric symptoms. Any medication with a potential effect on brain metabolism was removed 48 h before the PET scan. Antiepileptic drugs (AEDs) were the only medications that were not removed, because of the risk of a seizure. Considering the total sample, 22% of our patients suffered from epilepsy (20% of Out-PTA patients, 8% of In-PTA patients, and 35% of MCS&VS patients). Levetiracetam was used in 80% of our patients. This AED was chosen in an effort to avoid other drugs having a depressant effect on the central nervous system and a negative effect on cognition.

The percentage of the patients who showed focal structural lesions on computed tomography (CT, $n=17$), or magnetic resonance imaging (MRI, $n=32$), in the cerebral areas studied (thalamus, frontal cortex, temporal cortex, and precuneus) was determined for each group (Table 1). As expected, anatomical neuroimaging studies showed a low frequency of structural thalamic lesions and a higher frequency of structural cortical lesions, which were mainly located in the frontal cortex and temporal cortex. There was a trend towards significance ($p=0.08$) when the percentage of In-PTA patients with focal temporal lesions (75%) was compared to that of the other groups. Due to the retrospective design of this study, data on lesions that specifically affected the precuneus were not available. As an indirect measure of the effects on the precuneus, the percentage of patients that showed parietal lesions was selected.

All patients provided written informed consent. For patients with a low level of consciousness, consent was obtained from a close relative. We also obtained approval for the study from the hospital ethics committee, and the study complied with the principles of the Declaration of Helsinki.

Acquisition of PET images

All patients underwent a PET/CT brain scan after an intravenous injection of 1–10 MBq/kg⁻¹ of fluorodeoxyglucose (FDG), up to a maximum dose of 370 MBq. The acquisition of the PET images was performed according to the methodology that was previously published by our group (Lull et al., 2010).

TABLE 1. COMPARISON OF CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

	MCS&VS (n=17)	In-PTA (n=12)	Out-PTA (n=20)	P
Age (years)	30.3 (7.7)	35.2 (15.8)	30.9 (9)	NS
Chronicity (days)	293.9 (234.3)	255 (143.9)	217 (126)	NS
Sex (male/female)	14/3	7/5	17/3	NS
Education (years)	10 (3.4)	10 (4)	9.7 (3.3)	NS
Coma (days)		42.9 (58.6)	19.9 (18.9)	NS
PTA (days)			78.5 (72.5)	
Etiology (<i>n</i>)				
Traffic motor/pedestrian	12/1	6/1	13/2	NS
Falls	1	2	3	
Violent injuries	3	3	2	
Thalamic lesion, <i>n</i> (%)				
Absence	18 (90.0%)	11 (91.7%)	14 (82.3%)	NS
Presence	2 (10.0%)	1 (8.3%)	3 (17.7%)	
Frontal lesion, <i>n</i> (%)				
Absence	6 (30.0%)	6 (50.0%)	4 (23.5%)	NS
Presence	14 (70.0%)	6 (50.0%)	13 (76.5%)	
Temporal lesion, <i>n</i> (%)				
Absence	13 (65.0%)	3 (25.0%)	10 (58.8%)	0.08
Presence	7 (35.0%)	9 (75.0%)	7 (41.2%)	
Parietal lesion, <i>n</i> (%)				
Absence	13 (65.0%)	9 (75.0%)	11 (64.7%)	NS
Presence	7 (35.0%)	3 (25.0%)	6 (35.3%)	

Data are mean (standard deviation).

MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia; NS, not significant.

Figure 1 shows FDG-PET images of representative cases for each group, showing the metabolic differences between groups.

Voxel-based PET analysis

We adapted the previously-validated methodology (Lull et al., 2010), which is based on voxel-based analysis (VBA) of the images, using MATLAB 7.4 software (The MathWorks, Natick, MA) and SPM software (Statistical Parametric Mapping 5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, U.K.). SPM was a suitable tool for this type of analysis because of the ease of imaging processing and the possibility of extracting data from the images for further analysis. Briefly, the PET images were subjected to the process of VBM (Ashburner and Friston, 2000). Image pre-processing consisted of the following steps: (1) image conversion to the Niftii format; (2) intensity normalization; (3) creation of the PET custom template; (4) spatial normalization; (5) smoothing; and (6) selection of the ROIs.

A specific FDG-PET custom template was necessary for this study for several reasons. First, the PET template provided with SPM was built using H₂¹⁵O cerebral blood flow images from healthy subjects (i.e., not FDG cerebral metabolism). Second, since all the subjects had different ages and injuries, all the images included in this study should be in a standard stereotactic space, specifically the Montreal Neurological Institute (MNI) space (Evans et al., 1993). Also, our study included patients with lesions of different types and locations, so we used a warping technique such as that used by Phillips and associates (2011) to prevent irregularities in the analysis caused by this heterogeneity.

Region of interest selection

The selection of each ROI was performed with the help of an expert neurologist. The ROIs selected for each mask were as follows: (1) thalamus; (2) precuneus; (3) frontal cortex (composed of the orbitofrontal, dorsolateral, and frontomedial areas); and (4) temporal cortex (composed of the upper, middle, and inferior temporal areas, the superior and middle temporal poles, the hippocampus, the parahippocampal gyrus, and the fusiform gyrus).

Metabolic differences between the groups of subjects

After obtaining the image with the selected ROI, a statistical analysis based on the general linear model (GLM software for SPM5) was conducted. A design matrix and a statistical test model for comparison were defined for each pair of groups in each structure: (controls compared to the MCS&VS group, controls compared to the In-PTA group, controls compared to the Out-PTA group, the Out-PTA group compared to the MCS&VS group, the Out-PTA group compared to the In-PTA group, and the In-PTA group compared to the MCS&VS group), as well as their opposites: (the MCS&VS group compared to the controls, and so on). The model fitting consisted of an estimation of the parameters used to obtain the best approximation of the data to the model. An estimation of the model was carried out using the Student's two-sample *t*-test that was independently applied to each voxel based on contrast, with the aim of measuring the interactions and the possible differences between the groups. A different model was generated for each two-group comparison, and a technique that solved the multiple comparison

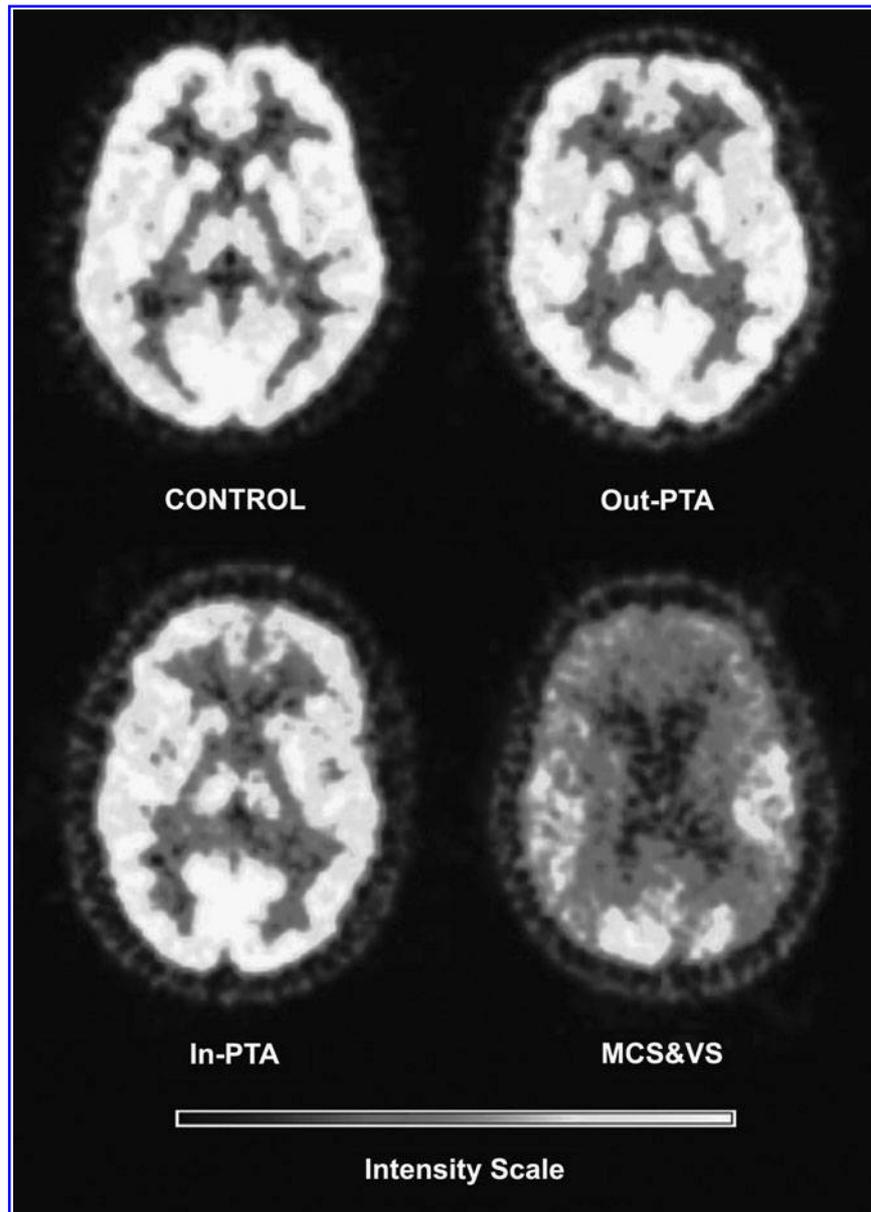


FIG. 1. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) images of representative cases for each group, showing the metabolic differences among the groups (MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia).

problem (as thousands of voxels were univariately tested), and controlled the ratio of false-positives (false discovery rate, FDR; Genovese et al., 2002) was used to establish the levels of statistical significance, which was set at $p < 0.05$.

Metabolism correlation between structures

A one-sample *t*-test was applied to each of the selected ROIs that allowed the principal components of each subject to be determined by the application of an eigenvariate function. The value of the first principal component of each structure in each subject was then extracted, and 2D correlation of the structures across subjects was performed. For each group of patients, the three cortico-cortical systems (fronto-temporal, fronto-precuneus, and temporo-precuneus), and the three

cortico-subcortical systems (fronto-thalamic, temporo-thalamic, and precuneo-thalamic) were correlated. Specifically, this study sought to correlate the metabolic intensity between the various brain structures in each subject.

Results

Metabolic differences between the controls and the study patients

We have previously reported on the global thalamic hypometabolism in TBI patients compared to controls (Lull et al., 2010). Similar results were obtained when comparing the thalamic and frontal metabolism between the groups, and the most significant difference was found when comparing the controls to the MCS&VS group. Significant differences

were also found when comparing the controls to the In-PTA group, although they were lower than in the previous comparison. Finally, a less significant difference between the healthy controls and the patients was found in the comparison between the controls and the Out-PTA group.

The precuneus and temporal cortex metabolic differences reached significance both in the comparison between the controls and the MCS&VS group, and between the controls and the In-PTA group, with greater differences seen in the first comparison. However, in these structures, no significant metabolic differences were obtained when comparing the controls to the Out-PTA group.

No voxel survived the reverse tests (the MCS&VS group compared to controls, the In-PTA group compared to the controls, and the Out-PTA group compared to the controls) in the four brain structures. These results are shown in Figure 2.

Metabolic differences between patients

We found significant thalamic metabolic differences in the comparisons between the patients in the three groups. The comparison between the Out-PTA group and the MCS&VS group showed the largest metabolic differences of all the patient groups. In addition, significant thalamic metabolic differences appeared when comparing the Out-PTA group to the In-PTA group. The smallest metabolic differences were found in the thalamus in the comparison between the In-PTA group and the MCS&VS group, although these differences reached statistical significance.

The frontal and temporal cortices showed significant metabolic differences in the comparisons between the Out-PTA and the MCS&VS groups, and the Out-PTA and the In-PTA groups had a greater significance than the Out-PTA and MCS&VS comparison; however, no voxel survived the

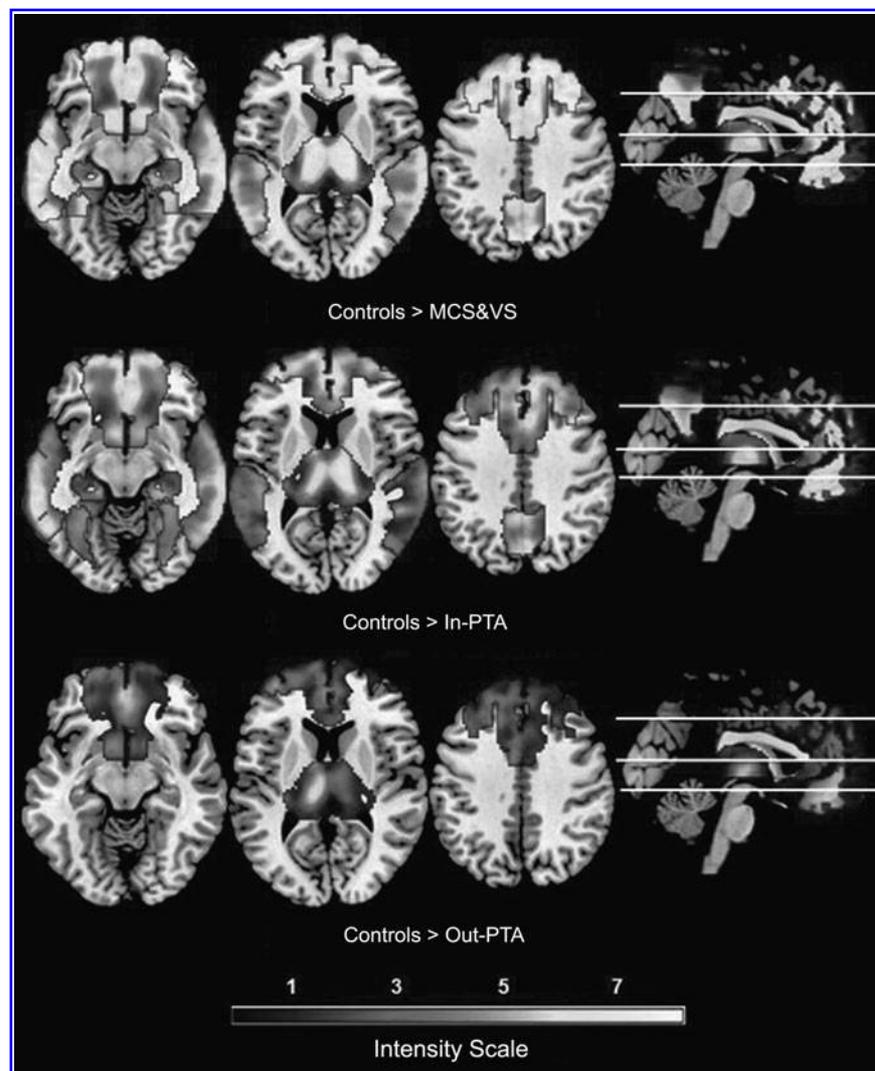


FIG. 2. Axial and sagittal (right) metabolic differences (z values) between the controls and the patients. Top: Metabolic comparison between the controls and the MCS&VS group, showing differences in all four structures. Middle: Metabolic comparison between the controls and the In-PTA group, showing differences in all four structures. Bottom: Metabolic comparison between the controls and the Out-PTA group, showing differences in the thalamus and the frontal cortex. As the intensity scale shows, brighter areas indicate greater differences (MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia).

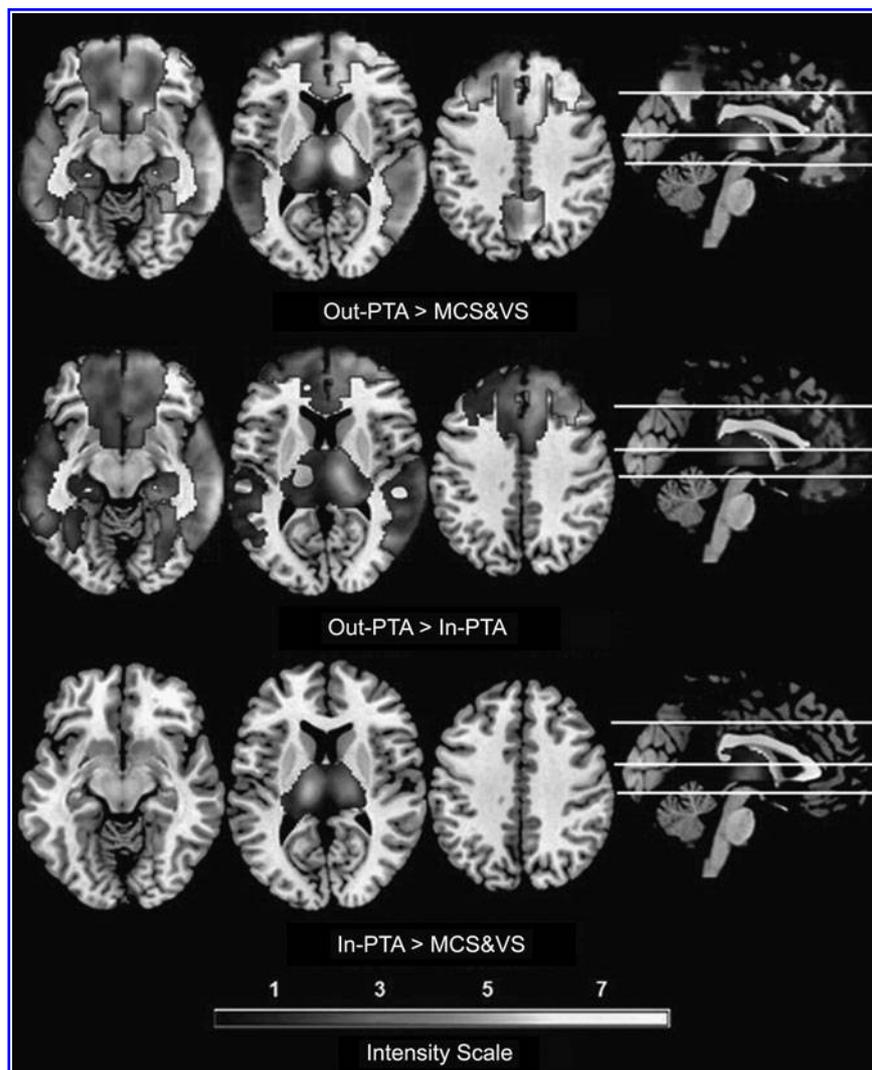


FIG. 3. Axial and sagittal (right) metabolic differences (z values) between the patients. Top: Metabolic comparison between the Out-PTA group and the MCS&VS group, showing differences in the thalamus and the frontal and temporal cortex. Middle: Metabolic comparison between the Out-PTA group and the In-PTA group, showing differences in all four structures. Bottom: Metabolic comparison between the In-PTA group and the MCS&VS group, showing differences in the thalamus. As the intensity scale shows, brighter areas indicate greater differences (MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia).

comparison between the In-PTA group and the MCS&VS group.

Significant metabolic differences were found in the precuneus only when comparing the Out-PTA group to the MCS&VS group. No significant differences were found in the other two comparisons (between the Out-PTA group and the In-PTA group, and between the In-PTA group and the MCS&VS group).

No voxel survived the reverse tests (the MCS&VS group compared to the Out-PTA group, the In-PTA group compared to the Out-PTA group, and the MCS&VS group compared to the In-PTA group) in the four brain structures. These results are shown in Figure 3.

Results are presented in the form of parametric probability maps, for which the intensity or brightness of each voxel was determined by its corresponding z statistic (Table 2).

Analysis of the correlation between structures

There was a strong correlation between the cortical structures in both patients and controls. However, we obtained a weaker correlation in the control group when comparing the cortical structures to the thalamus, particularly when analyzing the correlation between the thalamus and the frontal cortex. The quantitative results obtained in this study are shown in Table 3.

Figure 4 shows a trend of decreasing metabolic intensity in each cerebral structure from healthy controls to MCS&VS patients. Each point shows the value of each structure's mean intensity (thalamus, precuneus, frontal cortex, and temporal cortex) for each group of subjects (Controls, Out-PTA, In-PTA, and MCS&VS).

Finally, the correlations between cortico-cortical and cortico-subcortical structures in each group of patients are shown in Figure 5.

TABLE 2. REPRESENTATION OF STUDIES AND SIGNIFICANT VALUES: MAXIMUM z VALUES (METABOLISM INTENSITY), AND Ke (NUMBER OF VOXELS)

	Thalamus		Frontal		Temporal		Precuneus	
	<i>z Value</i>	<i>Ke</i>						
Controls > MCS&VS	7,07	4260	6,39	21709	5,44	24382	5,18	3857
Controls > In-PTA	5,88	3758	5,62	20700	4,42	23189	3,91	1939
Controls > Out-PTA	3,87	1942	4,15	3957				
Out-PTA > MCS&VS	6,07	3533	5,97	20884	4,73	18576	5,21	2922
Out-PTA > In-PTA	4,15	1664	4,42	8534	4,61	8830		
In-PTA > MCS&VS	3,60	1140						

MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia; NS, not significant.

Discussion

Our results show that the hypometabolism that was detected not only in widespread cortical areas (fronto-temporal cortex and precuneus), but also in the thalamus after TBI typically resolves as long as the patient’s neurological outcome improves. The strong correlations between the metabolism in each of our patient’s brain structures reinforces the idea that functional neural networks connect near and distant structures, which is the basis for normal brain function (Boly et al., 2008). These results are consistent with those of other groups, that describe the existence of a significant correlation between the severity of the TBI and global cerebral hypometabolism (Hattori et al., 2003; Kato et al., 2007; Nakashima et al., 2007; Nakayama et al., 2006a; Wu et al., 2004). Using more sensitive image analysis techniques, our group previously demonstrated metabolic differences in specific brain structures when comparing severe TBI patients in different clinical situations (Lull et al., 2010). In particular, the previously described findings related to thalamic metabolism have been extended to other cortical regions in this study.

Some considerations of our study should be noted before a more detailed discussion of our results. First, this is not a quantitative study of glucose uptake. As previously reported, we have analyzed metabolism as a volumetric measure, which is a relative value of FDG uptake (Kato et al., 2007). Second, some studies have demonstrated that glucose is being shunted in this kind of injury, instead of being metabolized as in normal conditions, and this could alter the volumetric values obtained. However, the vast majority of our sample was in a chronic phase, which is associated, according to previous studies, with

a stabilization of glucose uptake, even under pathological conditions (Bergsneider et al., 1997,2000,2001).

VBM studies conducted in patients in a vegetative state have described an impairment of a broad network, that includes the thalamic nuclei and the polymodal associative cortices (encompassing the bilateral prefrontal regions, Broca’s area, the parieto-temporal and posterior parietal areas, and the precuneus cortex; Laureys et al., 1999a,2004; Schiff et al., 2002). These studies have also shown that clinical improvement of these states is associated with a functional restoration of the connections between the intralaminar thalamic nuclei and the prefrontal cortex (Laureys et al., 1999b,2000). Our analysis of the metabolic changes by ROIs demonstrated that the thalamus seems to be the most sensitive structure that shows differences when comparing any neurological state (Lull et al., 2010). As expected, due to the characteristics of our sample, the intergroup comparative study showed that the largest metabolic differences appeared when comparing healthy controls to the patients in a vegetative and minimally-conscious state. To date, three possible explanations for this thalamic hypometabolism have been proposed: direct focal lesions, damage to the white matter resulting from diffuse axonal injury, or a phenomenon of remote disconnection/deafferentation (Anderson et al., 1996; Laureys et al., 1999a,1999b,2000; Nakayama et al., 2006a). Recent studies have focused on thalamic metabolism in TBI patients, including our previous results (Lull et al., 2010), and they support the contribution of the latter two listed mechanisms due to the functional or anatomical disconnection between the cerebral cortex and the deeper brain regions (Fernandez-Espejo et al., 2010; Laureys et al., 1999a; Nakayama et al., 2006a,2006b). Metabolic data from other brain structures that were analyzed in this study supports deafferentation as a basic mechanism that may explain the thalamic hypometabolism detected in our patients.

According to our results, the recovery of the metabolism in the frontal cortex seems to represent the most sensitive cortical marker for the detection of clinically relevant changes in our sample of patients. To date, several studies have demonstrated the importance of preserving frontal metabolism in patients who have suffered a TBI (Kennedy et al., 2008; Levin and Kraus, 1994). Damage to the frontal lobe and its connections are particularly detrimental and compromise long-term outcome by interfering with the restoration of normal personality, occupational function, and community reintegration. Given the recognized importance of the fronto-thalamic

TABLE 3. CORRELATION BETWEEN STRUCTURES IN THE FOUR GROUPS OF SUBJECTS

		<i>Controls</i>	<i>Out-PTA</i>	<i>In-PTA</i>	<i>MCS&VS</i>
Thalamus	Frontal	0.32	0.72	0.76	0.64
Thalamus	Temporal	0.59	0.76	0.77	0.82
Thalamus	Precuneus	0.50	0.80	0.92	0.71
Frontal	Temporal	0.86	0.82	0.70	0.85
Frontal	Precuneus	0.88	0.80	0.89	0.88
Temporal	Precuneus	0.88	0.85	0.81	0.87

MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia; NS, not significant.

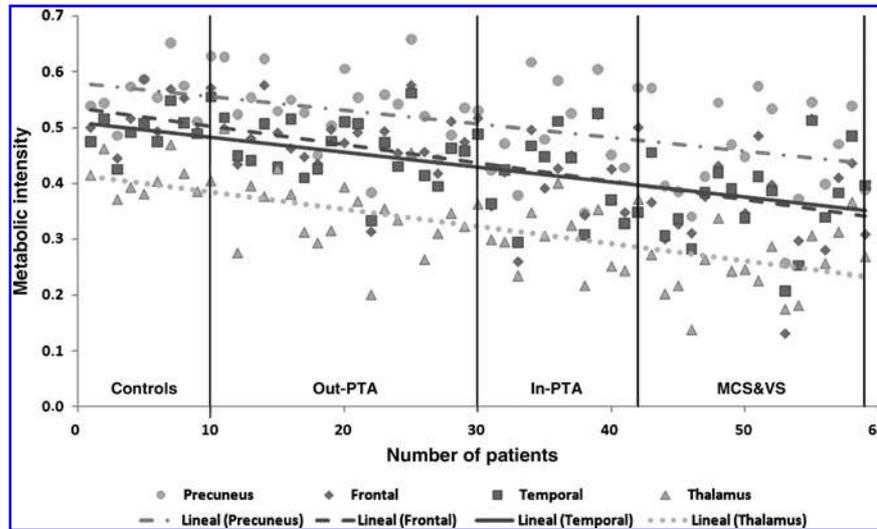


FIG. 4. Correlation analysis. The x axis represents patients and the y axis shows contrast intensity values. The lines show a trend of decreasing metabolic intensity in each cerebral structure from healthy controls to MCS&VS patients (MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia).

connectivity, it was not surprising that the hypometabolism detected in this system appeared to be the most relevant dysfunction of our sample, with the expected resultant clinical implications (Laureys et al., 2000; Nakayama et al., 2006a).

Unlike thalamic metabolism, fronto-temporal metabolism showed no significant differences when comparing patients in PTA with those in VS and MCS. The major metabolic differences in these two cortical areas began to appear in the comparisons between patients who were in PTA with those who had already recovered from this state. These data suggest that the recovery from PTA could be associated with an overall improvement in cerebral cortical function. To our knowledge, functional neuroimaging studies that compare patients during and after the PTA period are still not available. Previous

structural neuroimaging studies in PTA patients have shown a preferential involvement of the medial temporal cortex, subfrontal area, and the central brain structures, or the connections between them (Wilson et al., 1994,1995). According to our results, structural neuroimaging data showed a modest tendency for more temporal lesions in PTA patients compared to other groups, but the reason for the relationship between the duration of PTA and more widespread brain dysfunction remains unknown. Our data of the fronto-temporal metabolism recovery after PTA resolution should be cautiously interpreted, because our results are based on cross-sectional comparisons. Future longitudinal studies that include patients before and after PTA resolution would help to elucidate this question.

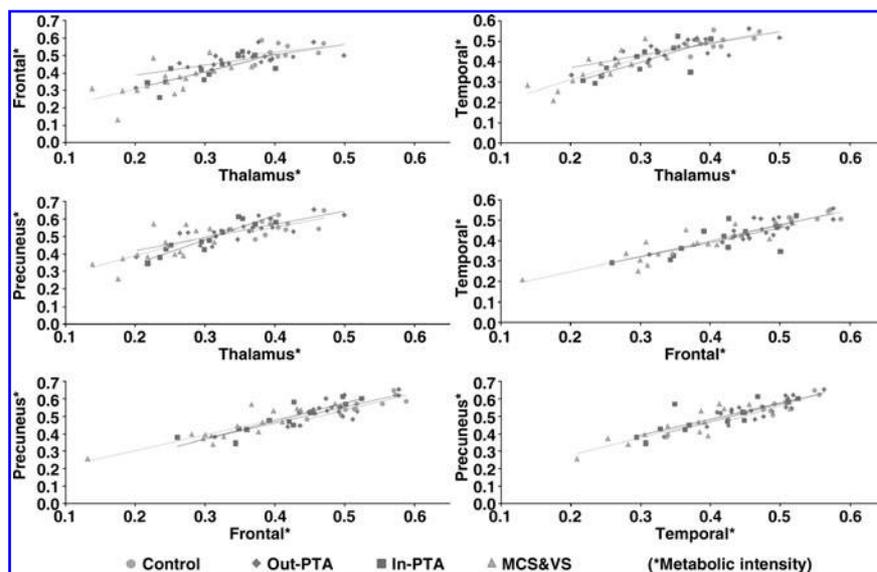


FIG. 5. Correlation between cortico-cortical and cortico-subcortical structures in each group of patients (MCS&VS, vegetative or minimally-conscious state; In-PTA, In-post-traumatic amnesia; Out-PTA, Out-post-traumatic amnesia).

Our results comparing the regional cortical metabolism with the inclusion of healthy controls can help us understand the role of these areas in neurological recovery after TBI. In the case of the temporal cortex, there were no significant differences between the healthy controls and the patients who had recovered from PTA, which suggests that the activation of the temporal cortex seems to play an important role in the earlier stages, especially during PTA resolution, when memory processes related to recent events begin to operate (Tate et al., 2000). In the case of the frontal cortex, the differences found between the healthy controls and the patients who had recovered from PTA again highlight the importance of the normal functioning of the frontal cortex in the final outcome after TBI (Kennedy et al., 2008; Levin and Kraus, 1994). The different evolution of the metabolism of these two cortical structures could also be due to differences in the distribution of lesions detected by structural imaging, or to the classification criteria used in this study. It is possible that a classification based on more specific criteria, which are directly related to the functionality of these areas, would have yielded different results. It is also possible that the changes found in frontal metabolism compared to other cortical structures could be explained by the effect of diffuse lesions. There is still no clear explanation to demonstrate the particular vulnerability of frontal metabolism to the effects of DAI lesions. It has been suggested that the strong convergence of white matter fibers in the frontal lobes may explain why lesions in any region of the brain tend to show a proportionally robust effect in this broad associative cortical area (Tullberg et al., 2004).

The precuneus seems to be involved in modulating consciousness via cortico-subcortical connections that include the thalamus (Cavanna, 2007; Laureys et al., 2000). The proper activation of the precuneus has been considered to be critical in the recovery of low-level states of consciousness, and has been considered to be a key player in the default mode network (Cruse and Owen, 2010; Fransson and Marrelec, 2008). In addition, the precuneus appears to be involved in the management and processing of information from different remote cortical areas, mainly the frontal and parieto-temporal cortices (Cavanna and Trimble, 2006). As expected, our results showed that the functionality of the precuneus differs from that of the other cortical structures, which suggests that functional recovery in this structure tends to progress at a slower rate. The persistence of metabolic changes in the precuneus along the entire clinical spectrum of our sample suggests that this structure may play a central role in the recovery of consciousness (Laureys et al., 1999b), which reinforces its role as a cortico-cortical hub. In this sense, the loss of connectivity between the precuneus and the frontal or temporal areas has been associated with autism and cognitive impairment, and a high risk of developing Alzheimer's disease, respectively (Tullberg et al., 2004).

It is now assumed that brain functions, from the basic mechanism that regulates consciousness, to the most complex cognitive processes, are not located in specific brain areas of isolated functioning, but occur via the intricate neural connections underlying the dynamic interactions between brain regions (Fuster, 2006). Our results showed a strong correlation in glucose metabolism between all cortical structures, including patients and healthy controls. In cases of severe TBI, the process of the recovery of consciousness and the recovery of lost skills could be interpreted as a continuum, which only expresses the

diffuse loss and the subsequent recovery of brain connectivity. The different metabolic correlations found between patients and healthy controls in terms of thalamo-cortical connections, especially those found in the fronto-thalamic system, suggest that cortico-cortical and cortico-subcortical networks do not have to follow a common pattern of activation, and that both systems are not as susceptible to traumatic injury. The weaker correlation detected in the fronto-thalamic system of our healthy controls may be related to the global integrity of the system and its ability to distribute information through a wide network of structurally intact cortico-subcortical connections (Mitelman et al., 2006).

Limitations in the sample size or in the percentage of patients with cortical focal lesions found in our study should be addressed in future studies. Due to these limitations, this study has simply described the presence/absence of focal lesions, and further study of the relationship between regional structures and system functionality has been proposed. Future studies, including those currently under approval in our facility, involving functional and structural connectivity would be extremely helpful in determining the clinical relevance of particular brain lesions with this pathology.

In conclusion, our results help us understand the clinical and neurological evolution of TBI in patients at all levels of dysfunction, from less severe neurological conditions to the most devastating. The gradual activation of the cortico-subcortical systems and the subsequent activation of intercortical connectivity can help determine the most effective treatment for these patients.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

Acknowledgments

A preliminary version of the manuscript presented here has obtained the 2nd award of IV Convocatoria de los Premios de Investigación en Medicina del Colegio de Médicos de Valladolid (IV edition of the Medical Research Award of the Official College of Physicians of Valladolid).

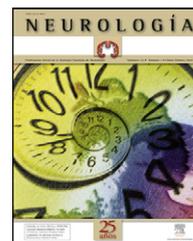
References

- Anderson, C.V., Wood, D.M., Bigler, E.D. and Blatter, D.D. (1996). Lesion volume, injury severity, and thalamic integrity following head injury. *J. Neurotrauma*. 13, 35–40.
- Ashburner, J., and Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11, 805–821.
- Bassett, D.S., and Bullmore, E.T. (2009). Human brain networks in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* 22, 340–347.
- Bergsneider, M., Hovda, D.A., Lee, S.M., Kelly, D.F., McArthur, D.L., Vespa, P.M., Lee, J.H., Huang, S.C., Martin, N.A., Phelps, M.E., and Becker, D.P. (2000). Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 17, 389–401.
- Bergsneider, M., Hovda, D.A., McArthur, D.L., Etchepare, M., Huang, S.C., Sehati, N., Satz, P., Phelps, M.E., and Becker, D.P. (2001). Metabolic recovery following human traumatic brain injury based on FDG-PET: time course and relationship to neurological disability. *J. Head Trauma Rehabil.* 16, 135–148.
- Bergsneider, M., Hovda, D.A., Shalmon, E., Kelly, D.F., Vespa, P.M., Martin, N.A., Phelps, M.E., McArthur, D.L., Caron,

- M.J., Kraus, J.F., and Becker, D.P. (1997). Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J. Neurosurg.* 86, 241–251.
- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T.T., Moonen, G., Hustinx, R., Maquet, P., and Laureys, S. (2008). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann. NY Acad. Sci.* 1129, 119–129.
- Cavanna, A.E., and Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129, 564–583.
- Cavanna, A.E. (2007). The precuneus and consciousness. *CNS Spectr.* 12, 545–552.
- Cruse, D., and Owen, A.M. (2010). Consciousness revealed: new insights into the vegetative and minimally conscious states. *Curr. Opin. Neurol.* 23, 656–660.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., and Peters, T.M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes, in: *IEEE-Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf.* San Francisco, pps. 1813–1817.
- Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Bernabeu, M., Roig-Rovira, T., Vendrell, P., and Mercader, J.M. (2010). Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J. Neurotrauma* 27, 1187–1193.
- Fransson, P., and Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 42, 1178–1184.
- Fuster, J.M. (2006). The cognit: a network model of cortical representation. *Int. J. Psychophysiol.* 60, 125–132.
- Gennarelli, T.A., and Graham, D.I. (2005). Traumatic Brain Injury. Part I—Epidemiology and Pathophysiology: Neuro-pathology, in: *Textbook of Traumatic Brain Injury*. J.M. Silver, T.W. McAlister, and S.C. Yudofsky (eds). American Psychiatric Publishing: Washington, pps. 27–51.
- Genovese, C.R., Lazar, N.A., and Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15, 870–878.
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., and Frackowiak, R.S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 21–36.
- Grados, M.A., Slomine, B.S., Gerring, J.P., Vasa, R., Bryan, N., and Denckla, M.B. (2001). Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: use of SPGR MRI to predict severity and outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 70, 350–358.
- Hattori, N., Huang, S.C., Wu, H.M., Yeh, E., Glenn, T.C., Vespa, P.M., McArthur, D., Phelps, M.E., Hovda, D.A., and Bergsneider, M. (2003). Correlation of regional metabolic rates of glucose with Glasgow Coma Scale scores after traumatic brain injury. *J. Nucl. Med.* 44, 1709–1716.
- Kato, T., Nakayama, N., Yasokawa, Y., Okumura, A., Shinoda, J., and Iwama, T. (2007). Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 24, 919–926.
- Kennedy, M.R., Coelho, C., Turkstra, L., Ylvisaker, M., Moore Sohlberg, M., Yorkston, K., Chiou, H.H., and Kan, P.F. (2008). Intervention for executive functions after traumatic brain injury: a systematic review, meta-analysis and clinical recommendations. *Neuropsychol. Rehabil.* 18, 257–299.
- Laureys, S., Faymonville, M.E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G., and Maquet, P. (2000). Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 355, 1790–1791.
- Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., and Maquet, P. (1999a). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 9, 377–382.
- Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C., and Franck, G. (1999b). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67, 121.
- Laureys, S., Owen, A.M., and Schiff, N.D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 3, 537–546.
- Levin, H., and Kraus, M.F. (1994). The frontal lobes and traumatic brain injury. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 6, 443–454.
- Lull, N., Noe, E., Lull, J.J., Garcia-Panach, J., Chirivella, J., Ferri, J., Lopez-Aznar, D., Sopena, P., and Robles, M. (2010). Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj.* 24, 1098–1107.
- Meythaler, J.M., Peduzzi, J.D., Eleftheriou, E., and Novack, T.A. (2001). Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 82, 1461–1471.
- Mitelman, S.A., Byne, W., Kemether, E.M., Newmark, R.E., Hazlett, E.A., Haznedar, M.M., and Buchsbaum, M.S. (2006). Metabolic thalamocortical correlations during a verbal learning task and their comparison with correlations among regional volumes. *Brain Res.* 1114, 125–137.
- Nakashima, T., Nakayama, N., Miwa, K., Okumura, A., Soeda, A., and Iwama, T. (2007). Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28, 236–242.
- Nakayama, N., Okumura, A., Shinoda, J., Nakashima, T., and Iwama, T. (2006a). Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 856–862.
- Nakayama, N., Okumura, A., Shinoda, J., Yasokawa, Y.T., Miwa, K., Yoshimura, S.I., and Iwama, T. (2006b). Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 850–855.
- Phillips, C.L., Bruno, M.A., Maquet, P., Boly, M., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Bonjean, M., Hustinx, R., Moonen, G., Luxen, A., and Laureys, S. (2011). “Relevance vector machine” consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage* 56, 797–808.
- Scheid, R., Walther, K., Guthke, T., Preul, C., and von Cramon, D.Y. (2006). Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch. Neurol.* 63, 418–424.
- Schiff, N.D., Ribary, U., Moreno, D.R., Beattie, B., Kronberg, E., Blasberg, R., Giacino, J., McCagg, C., Fins, J.J., Llinas, R., and Plum, F. (2002). Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 125, 1210–1234.
- Sporns, O., and Honey, C.J. (2006). Small worlds inside big brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 19219–19220.
- Tate, R.L., Pfaff, A., and Jurjevic, L. (2000). Resolution of disorientation and amnesia during post-traumatic amnesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 178–185.

- Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B.R., Harvey, D.J., Weiner, M.W., Chui, H.C., and Jagust, W.J. (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 63, 246–253.
- Turner-Stokes, L. (2008). Evidence for the effectiveness of multidisciplinary rehabilitation following acquired brain injury: a synthesis of two systematic approaches. *J. Rehabil. Med.* 40, 691–701.
- Wilson, J.T., Hadley, D.M., Wiedmann, K.D., and Teasdale, G.M. (1995). Neuropsychological consequences of two patterns of brain damage shown by MRI in survivors of severe head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 59, 328–331.
- Wilson, J.T., Teasdale, G.M., Hadley, D.M., Wiedmann, K.D., and Lang, D. (1994). Post-traumatic amnesia: still a valuable yardstick. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 198–201.
- Wu, H.M., Huang, S.C., Hattori, N., Glenn, T.C., Vespa, P.M., Yu, C.L., Hovda, D.A., Phelps, M.E., and Bergsneider, M. (2004). Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 21, 149–161.
- Zhang, D., Snyder, A.Z., Fox, M.D., Sansbury, M.W., Shimony, J.S., and Raichle, M.E. (2008). Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J. Neurophysiol.* 100, 1740–1748.

Address correspondence to:
Enrique Noé, M.D.
Servicio de Neuro-Rehabilitación
Hospital NISA Valencia al Mar
C/ Río Tajo nº1
46011 Valencia, España
E-mail: enoe@comv.es



ORIGINAL

Utilidad clínica de la versión en castellano del Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validación en pacientes con ictus[☆]

M. Romero, A. Sánchez, C. Marín, M.D. Navarro, J. Ferri y E. Noé*

Servicio de Neurorrehabilitación, Hospital NISA Valencia al Mar, Fundación Hospitales NISA, Valencia, España

Recibido el 9 de marzo de 2011; aceptado el 29 de junio de 2011

Accesible en línea el 3 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Afasia;
Cribado;
Ictus;
Evaluación;
Mississippi Aphasia
Screening Test

KEYWORDS

Aphasia;
Evaluation;
Mississippi Aphasia
Screening Test;
Screening;
Stroke

Resumen

Objetivo: Validación clínica de la versión en castellano del Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp) como batería de cribado de alteraciones lenguaje en pacientes que han sufrido un ictus.

Material y métodos: Un total de 29 pacientes que habían sufrido un ictus y presentaban un cuadro afásico tras una lesión hemisférica izquierda fueron evaluados con el MASTsp, el test de Boston para el diagnóstico de la afasia y el test de las fichas, al inicio y tras 6 meses de rehabilitación. Doce de los pacientes afásicos fueron evaluados por dos logopedas expertos para comprobar la fiabilidad interobservador. Este mismo grupo (n = 12) fue evaluado en dos ocasiones en la misma semana para comprobar la fiabilidad test-retest. Como grupo control se seleccionó una muestra pareada de sujetos no afásicos con lesión vascular en el hemisferio derecho (n = 29) y un grupo de sujetos sanos (n = 60) estratificado por edad y nivel educativo.

Resultados: El MASTsp mostró una adecuada validez convergente y fiabilidad (interobservador y test-retest), siendo parcialmente sensible a detectar cambios a lo largo del tiempo. Se sugiere un punto de corte diagnóstico < 90 en la puntuación total de la prueba.

Conclusiones: El MASTsp es una medida válida para la detección y el seguimiento de los problemas de lenguaje en pacientes con ictus.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical usefulness of the Spanish version of the Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validation in stroke patients

Abstract

Objective: Clinical validation of the Spanish version of the Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp) as a screening test for language disorders in patients who have suffered a stroke.

Material and methods: A total of 29 patients who had suffered a stroke and had aphasia after a left hemispheric lesion were evaluated with the MASTsp, the Boston Diagnostic Aphasia

[☆] Ni el presente trabajo ni parte del mismo ha sido presentado en la Reunión Anual de la SEN o en otras reuniones o congresos, ni ha recibido financiación alguna.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enoe@comv.es (E. Noé).

Examination and the Token Test at baseline and after six months of rehabilitation. Two expert speech-therapists evaluated twelve aphasic patients to determine the inter-observer reliability. This sample was assessed twice in the same week to analyse the reproducibility of the test (test-retest reliability). Aphasic patients were compared with a matched sample of non-aphasic patients with vascular lesions in the right hemisphere (n=29) and a group of healthy subjects (n=60) stratified by age and educational level.

Results: The MASTsp showed a good convergent validity, interobserver validity, test-retest reliability and a moderate sensitivity to detect changes over time. A diagnostic cut-off <90 on the MASTsp total test score is proposed.

Conclusions: The MASTsp is a valid tool for the detection and monitoring of language problems in patients with stroke.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El porcentaje de pacientes que después de sufrir un ictus presentan un cuadro afásico se sitúa alrededor de un 21-38% según diversos estudios¹⁻⁴, con oscilaciones atribuibles a diferencias metodológicas entre los estudios. Epidemiológicamente, la tasa de incidencia de pacientes afásicos en la población general oscila entre 33 a 52 casos por 100.000 habitantes y año⁵. La presencia de afasia no solo es relevante por esta alta frecuencia, sino porque además su presencia se ha relacionado con un peor pronóstico tanto de supervivencia como de discapacidad a nivel funcional y socio-laboral tras un ictus^{2,5,6}. La severidad de la discapacidad que generan los problemas de comunicación que acontecen después de un ictus, así como lo repentino de su aparición, hace que la detección precoz de estos sea primordial con el fin de iniciar desde la fase aguda la reeducación lingüística para poder restablecer una comunicación funcional tan pronto como sea posible. En este sentido, diversos estudios con pacientes con lesiones cerebrales vasculares, han demostrado la importancia de una reeducación precoz e intensiva del lenguaje mediante programas de rehabilitación específicos⁷⁻⁹.

Actualmente, existen en el mercado numerosas baterías dirigidas a evaluar en profundidad las alteraciones lingüísticas que acontecen tras una lesión cerebral sobrevenida o degenerativa¹⁰⁻¹². Entre las herramientas de valoración más frecuentemente utilizadas se encuentran el Boston Diagnostic Aphasia Examination¹³, la Western Aphasia Battery¹⁴ o la Multilingual Aphasia Examination¹⁵, entre otras. Sin embargo, la mayoría de estas escalas tienen únicamente finalidad diagnóstica y tradicionalmente se han dirigido a clasificar la severidad y las características semiológicas del cuadro afásico. Además, la mayoría de ellas requieren un tiempo de administración prolongado, a lo que se suma la fatiga que presentan los pacientes con una afectación más severa o las dificultades que puede suponer su aplicación en aquellos pacientes que se encuentren encamados debido a su situación clínica.

Con el objetivo de solventar estos problemas, en las últimas décadas se han publicado distintos test de cribado que permiten de forma rápida y eficaz detectar las anomalías lingüísticas que estos pacientes presentan y evaluar la comunicación funcional incluso en pacientes con bajo nivel de alerta o con un nivel comunicativo muy comprometido¹⁶⁻¹⁸. No obstante, existen escasas

baterías con este perfil validadas en nuestro idioma, por lo que habitualmente se opta por el empleo de subtest o elementos aislados de baterías de exploración del lenguaje más extensas, lo que permite al clínico hacerse un perfil aproximado de la situación psicolingüística del paciente.

Recientemente, Nakase-Thompson et al han introducido y validado el Mississippi Aphasia Screening Test (MAST) como herramienta para detectar posibles alteraciones de las distintas dimensiones del lenguaje en pacientes con ictus de habla inglesa^{19,20}. El MAST permite determinar de forma rápida sobre qué aspectos clave del lenguaje se debe incidir en una valoración más profunda, a partir de la cual se podrán establecer objetivos generales y específicos del plan de reeducación logopédica. El MAST ha demostrado, de acuerdo con los estudios de validación previamente publicados, su utilidad en pacientes con trastornos del lenguaje secundarios a diferentes problemas cerebrales sobrevenidos²⁰ y a su vez ha demostrado su utilidad como herramienta para evaluar el nivel comunicativo en pacientes que están emergiendo de estados de mínima conciencia²¹, por lo que puede resultar de interés en servicios de neurorrehabilitación específicos como el nuestro. Frente a alguno de los escasos tests de cribado existentes en castellano, como el reciente «*Bedside del lenguaje*»⁸, el MAST no incluye elementos ajenos a nuestra cultura, no precisa de elementos externos para la evaluación y no se centra tan específicamente en la categorización del tipo de afasia, por lo que consta de una estructura que puede hacer más fácil la evaluación de progresos en el tiempo o la planificación de objetivos terapéuticos específicos.

Aunque este test ya ha sido validado en otros idiomas^{20,22}, todavía no se dispone de un estudio normativo en nuestra población y tampoco existen resultados que demuestren su capacidad para detectar cambios a lo largo del tiempo, lo cual resulta de especial interés en muestras de pacientes sometidos a intervenciones terapéuticas.

Presentamos el estudio normativo de la versión en castellano del MAST (MASTsp) como herramienta de valoración de población afásica tras un primer ictus. Nuestro objetivo es determinar la validez y la fiabilidad del MAST como herramienta para detectar la posible alteración de las diferentes dimensiones del lenguaje que acontecen tras un ictus, así como valorar la capacidad de esta nueva herramienta para detectar cambios tras un periodo de rehabilitación.

Tabla 1 Variables sociodemográficas

	Ictus izquierdos (afásicos) (n = 29)	Ictus derechos (no afásicos) (n = 29)	Control-ajustado (n = 30)	p.
Edad (años)	55,9 ± 12,9	52,5 ± 11,8	54,1 ± 3,6	NS
Sexo (varón)	51,7%	58,6%	50%	NS
Cronicidad (días)	262,7 ± 263,5	291,3 ± 295,7	—	NS
Años de escolaridad	9,8 ± 3,6	11,9 ± 4,6	10,3 ± 5,9	NS
Dominancia (% diestro)	96,5%	89,6%	96,6%	NS

Los datos se presentan como media ± desviación estándar ó porcentajes (%)

Pacientes y métodos

Muestra

Entre diciembre de 2007 y enero de 2009, un total de 126 pacientes que habían sufrido un ictus hemisférico izquierdo (objetivado por pruebas de neuroimagen), y que fueron atendidos de forma consecutiva en un servicio de neurorrehabilitación especializado, fueron candidatos a participar en este estudio. De esta muestra, se excluyó a todos los pacientes con: a) un bajo nivel de consciencia (estado vegetativo y/o estado de mínima consciencia); b) un deterioro cognitivo severo que interfiriera en la ejecución de la prueba; c) incapacidad de lectoescritura premórbida; d) un déficit visual y/o auditivo severo que alterase la correcta ejecución de la prueba, y e) problemas conductuales y/o escasa colaboración con el logopeda. De la muestra resultante (n = 46) se seleccionó solo a aquellos que presentaban alguna alteración del lenguaje según la valoración de un clínico experto. La muestra final estaba compuesta por 29 pacientes que, tras una lesión vascular isquémica (n = 10) o hemorrágica (n = 19) hemisférica izquierda, presentaban un cuadro afásico.

Con el objetivo de demostrar la validez del MASTsp para diferenciar habilidades comunicativas entre pacientes afásicos y no afásicos, se estableció una muestra pareada de 29 sujetos con lesiones vasculares en el hemisferio derecho (objetivadas por pruebas de neuroimagen) y cuya valoración logopédica había descartado la presencia de afasia. Todos los pacientes sin afasia habían sido admitidos en el mismo servicio de neurorrehabilitación durante el mismo periodo.

Un tercer grupo, formado por 60 sujetos sanos (grupo control-total) agrupados en dos diferentes rangos de edad (45-60 y 61-80 años) y tres niveles educativos (primario, secundario y terciario) y que voluntariamente decidieron participar en este estudio, sirvió para establecer valores normativos en la población sana. Este grupo estaba formado por 24 mujeres y 36 hombres, con una edad media ± desviación estándar de 60,5 ± 7,5 años, y 12,1 ± 5,3 años de escolaridad. Dado que la edad y el nivel educativo han demostrado en estudios previos su correlación con las puntuaciones del MAST, se seleccionó un subgrupo 30 sujetos (grupo control-ajustado) con edad y niveles educativos ajustados al grupo de sujetos afásicos para el estudio comparativo de los valores del MASTsp con las dos muestras de pacientes (tabla 1). Todos los sujetos de este

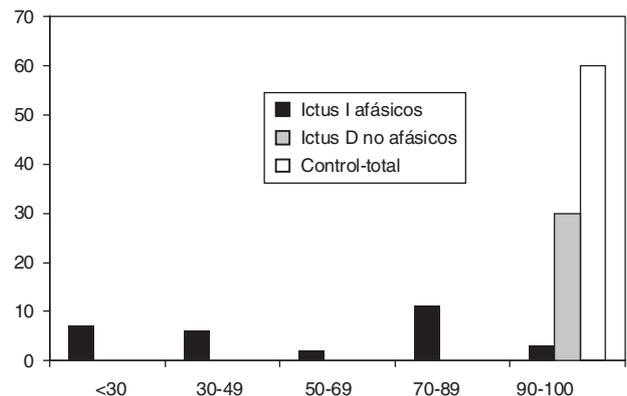


Figura 1 Histogramas de frecuencias relativas del MASTsp-T en los tres grupos de sujetos incluidos en el estudio.

grupo control fueron valorados por un logopeda y neurólogo experto descartándose todos aquellos sujetos cuya lengua materna no fuera el castellano, presentaran problemas visuales y/o auditivos o presentaran alteraciones cognitivas (Mini-Mental < 24) o de la comunicación previa (fig. 1).

Medidas y procedimientos

Procedimiento

Todos los pacientes afásicos fueron valorados por un clínico externo al inicio del estudio con la versión en castellano del MAST (MASTsp) junto con un protocolo de valoración, detallado a continuación, que incluía escalas habitualmente empleadas en esta población. Tras la valoración inicial, los 29 pacientes afásicos fueron incluidos en un programa de rehabilitación multidisciplinar que incluía de 3 a 5 sesiones semanales de rehabilitación del lenguaje con un logopeda experto. Todos los pacientes afásicos fueron reevaluados con la misma batería 6 meses después de su inclusión en este programa y los resultados se emplearon para determinar la capacidad de la escala para detectar cambios clínicos significativos a lo largo del tiempo. El grupo de pacientes no afásicos que habían sufrido un ictus hemisférico derecho y el grupo de sujetos control (control-total) se valoraron únicamente con el MASTsp en el momento de la inclusión.

Doce de los pacientes afásicos fueron valorados por dos logopedas expertos para evaluar la fiabilidad interobservador. Este mismo grupo de pacientes (n = 12) fue evaluado en

dos ocasiones separadas por una media de $5 \pm 2,9$ días para comprobar la fiabilidad test-retest.

Escalas de valoración

Todos los pacientes afásicos fueron evaluados en la misma jornada por una batería de test psicolingüísticos que incluía además del MASTsp:

- Test de Boston de diagnóstico de la afasia (TBDA)^{10,13}: este test detecta las posibles áreas alteradas del lenguaje. Para el presente estudio se valoraron únicamente los siguientes subapartados: a) órdenes: evalúa la capacidad de comprensión de 5 órdenes verbales (rango puntuación: 0-15); b) vocabulario: 60 láminas de objetos cotidianos que el sujeto debe ir nombrando (rango puntuación: 0-60); c) lectura de oraciones: evalúa la decodificación grafema-fonema, (rango puntuación: 0-10); d) escritura narrativa: evalúa la mecánica, recuperación, sintaxis y adecuación del contenido (rango puntuación: 0-11); e) repetición de palabras: evalúa el análisis auditivo, control sobre el habla y memoria audioverbal (rango puntuación: 0-10), y f) grado de severidad: evalúa la competencia funcional en la comunicación, valorando la gravedad del deterioro tanto a nivel expresivo como comprensivo (rango puntuación: 0-5).

- Test de las fichas (Token test)²³: permite evaluar la comprensión del lenguaje. Es una prueba de fácil administración que consta de 20 fichas de diferentes tamaños, de cinco colores y dos formas (cuadrados y círculos). La prueba está compuesta de 6 subapartados de complejidad creciente que van aumentando la longitud de la orden, así como el nivel de abstracción. La puntuación máxima son 36 puntos, considerando una alteración muy severa de 0 a 8, severa de 9 a 16, moderada de 17 a 24 y leve de 25 a 28.

Una vez concluida esta primera fase de valoración, se establecía, de acuerdo con criterios lingüísticos, la tipología de la afasia y el grado de severidad para cada uno de los pacientes. A continuación, se procedía a la valoración con el MASTsp. La versión original del MAST^{19,20} fue traducida del inglés al castellano usando un método de traducción-retraducción, con ligeras adaptaciones posteriores de acuerdo con las peculiaridades del castellano. En la versión aquí presentada, se mantuvieron tanto la estructura original en los 9 subtests como el sistema de puntuación con un mínimo de 0 puntos, sugestivo de afasia severa, y un máximo de 100 correspondiente a la normalidad. La versión del MASTsp aquí empleada constaba de 4 subtest de comprensión (MASTsp-C) y 5 subtest de expresión (MASTsp-E), con un rango de puntuación global de 0-50 para cada uno de los dos subíndices. La estructura y las puntuaciones parciales de cada subíndice se incluyen en el apéndice 1. Al final de la ejecución del MASTsp puede obtenerse un índice global que cuantifica la severidad del cuadro afásico (MASTsp-T) y que resulta de la suma de los índices MASTsp-C y MASTsp-E.

Análisis estadístico

Se empleó una estadística descriptiva para las variables demográficas así como para la descripción de los valores del MASTsp en todos grupos incluidos en el estudio (ictus

hemisféricos izquierdos afásicos, ictus hemisféricos derechos no afásicos y los dos grupos control). Se determinó la asociación entre los valores del MASTsp del grupo control-total y las variables demográficas con posible influencia sobre la prueba, mediante una correlación de Spearman (edad y años de escolaridad). Para el estudio de validez convergente, los valores del MASTsp obtenidos por la muestra de pacientes afásicos y los obtenidos tanto en el TBDA como en el test de las fichas se correlacionaron mediante una correlación de Spearman. Para el estudio comparativo entre los grupos de pacientes y el grupo control-ajustado se empleó un análisis de varianza (ANOVA), prueba de la t -de Student o prueba de la chi al cuadrado en las comparaciones en las variables demográficas y clínicas, y estadística no paramétrica (pruebas de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney) para las comparaciones del MAST, dada su distribución no normal. La utilidad diagnóstica del MASTsp se evaluó mediante un análisis con curvas ROC. De forma adicional, siguiendo la metodología empleada en estudios previos con esta misma herramienta, se calcularon además los puntos de corte empíricos correspondientes al percentil 5 de cada uno de los índices del MAST del grupo control-total. La capacidad de la escala para detectar cambios clínicos significativos en la muestra de pacientes afásicos a lo largo del tiempo (6 meses de tratamiento) se evaluó mediante el *standardized effect size* (SES) y el *standardized response mean* (SRM). La fiabilidad interobservador y test-retest se determinó a través del coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase (ICC). El nivel de significación estadístico se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron mediante el empleo del programa estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Estudio descriptivo

La figura 1 muestra la distribución de las puntuaciones del MASTsp-T en los tres grupos incluidos en el estudio. La distribución en el grupo control-total y en el grupo no afásicos era claramente asimétrica (Skewness $-1,1 \pm 0,3$ y $-2,3 \pm 0,4$, respectivamente), con una mediana de 98 (rango: 90-100) en el grupo control-total y 100 (rango: 92-100) en el grupo de pacientes no afásicos. Por contra, el grupo de pacientes afásicos mostraba una curva diferente (Skewness: $-0,04 \pm 0,4$), con un valor de mediana de 52 (rango: 14-100). La misma distribución se observó para los valores de MASTsp-C y MASTsp-E en el grupo de pacientes afásicos (mediana: 40 [rango: 4-50] y 28 [rango: 0-50], respectivamente), en los pacientes no afásicos (mediana: 50 [rango: 46-50] y 50 [rango: 45-50]), respectivamente) y en el grupo control-total (mediana: 49 [rango: 42-50] y 50 [rango: 43-50], respectivamente).

En el grupo de sujetos control-total, la edad mostró una correlación significativa con las puntuaciones del MASTsp-T ($r = 0,26$; $p < 0,05$) y MASTsp-C ($r = 0,29$; $p < 0,05$), mientras que los años de escolaridad mostraron una correlación con el MASTsp-C ($r = 0,28$; $p < 0,05$). De acuerdo con las correlaciones observadas, los valores normativos del grupo control se estratificaron por edad y años de escolaridad, tal y como se detalla en la [tabla 2](#).

Tabla 2 Valores normativos del MASTsp en el grupo control-total estratificados por edad y años de escolaridad

	Valores normativos estratificados por edad		
	Edad < 60 años (n = 30)	Edad ≥ 60 años (n = 30)	Total (n = 60)
MASTsp-T	97,5 (90-100); 90	98 (95-100); 95	98 (90-100); 90,1
MASTsp-C	48 (42-50); 43,1	49 (47-50); 47,5	49 (42-50); 45
MASTsp-E	49 (43-50); 43	50 (47-50); 47	50 (43-50); 45

	Valores normativos estratificados por años de escolaridad		
	< 13 años (n = 30)	≥ 13 años (n = 30)	Total (n = 60)
MASTsp-T	98 (90-100); 91,1	98 (90-100); 90	98 (90-100); 90,1
MASTsp-C	48,5 (42-50); 43,1	49 (45-50); 45,5	49 (42-50); 45
MASTsp-E	50 (46-50); 46,5	49 (43-50); 43	50 (43-50); 45

Los datos se presentan como mediana (rango) y percentil 5 (en negritas).

MASTsp: MAST (versión castellana); MASTsp-C: índice de comprensión;

MASTsp-E: índice de expresión; MASTsp-T: índice total.

Tabla 3 Estudio comparativo (Kruskal-Wallis test y Mann-Whitney U-test) de los dos grupos de pacientes y en el grupo control-ajustado

	Pacientes (n = 58)		Control ajustado (n = 30)	p
	Ictus izquierdos afásicos (n = 29)	Ictus derechos no afásicos (n = 29)		
MASTsp-T	52 (14-100)	100 (92-100)	97 (90-100)	Afásicos vs resto*
MASTsp-C	40 (4-50)	50 (46-50)	48 (42-50)	Afásicos vs resto*
MASTsp-E	28 (0-50)	50 (45-50)	49 (43-40)	Afásicos vs resto*

Los datos se presentan como medianas (rangos).

MASTsp: MAST (versión castellana); MASTsp-C: índice de comprensión; MASTsp-E: índice de expresión; MASTsp-T: índice total.

* p < 0,01.

Estudio comparativo

Dado el método de emparejamiento de la muestra de pacientes afásicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre los grupos de pacientes y el grupo de sujetos control-ajustado (tabla 1). Los dos grupos de pacientes no difirieron en cronicidad estimada desde el momento del evento que causó el daño hasta la fecha de la evaluación. Los valores del MASTsp, tanto en expresión como comprensión, y obviamente el valor total de los sujetos afásicos fueron significativamente menor que los de los pacientes no afásicos y los de los sujetos control-ajustado (p < 0,001).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de sujetos control-ajustado y el de sujetos no-afásicos (tabla 3).

Validez convergente

La tabla 4 muestra la matriz de correlaciones de las 58 valoraciones que incluían el MASTsp y los subpartados del TBDA y del Token test de los 29 pacientes afásicos que se evaluaron al principio y al final del programa de rehabilitación. Globalmente, la matriz de correlaciones muestra una adecuada validez convergente especialmente con los valores

Tabla 4 Matriz de correlaciones (Spearman) entre las puntuaciones del MASTsp y las pruebas de la batería psicolingüística al inicio y al final del programa de rehabilitación

	MASTsp-C	MASTsp-E	MASTsp-T
TBDA (grado severidad)	0,8*	0,8*	0,8*
TBDA (órdenes)	0,7*	0,6*	0,6*
TBDA (Vocabulario)	0,8*	0,8*	0,8*
TBDA (Repetición palabras)	0,6*	0,8*	0,8*
TBDA (Lectura Oraciones)	0,75*	0,75*	0,8*
TBDA (Escritura Narrativa)	0,7*	0,75*	0,8*
Test de Token	0,75*	0,7*	0,7*

MASTsp: MAST (versión castellana); MASTsp-C: índice de comprensión; MASTsp-E: índice de expresión; MASTsp-T: índice total; TBDA: test de Boston para el diagnóstico de afasia.

* p < 0,01.

Tabla 5 Análisis mediante curvas ROC. Ictus hemisféricos izquierdos afásicos respecto al resto de los grupos

Parámetro	Área bajo curva (IC del 95%)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
MASTsp-T	0,96** (0,93-0,99)	90	96%	90%
MASTsp-E	0,97** (0,95-0,99)	92	97%	86%
MASTsp-C	0,87** (0,78-0,98)	43	98%	59%

MASTsp-C: índice de comprensión; MASTsp-E: índice de expresión; MASTsp-T: índice total.
* $p < 0.01$.

del MASTsp-T. Obviamente, la magnitud de la correlación del MASTsp-C se incrementa con aquellos subtest dirigidos a valorar comprensión verbal o escrita y la del MASTsp-E con aquellos subtest dirigidos a valorar fluencia y la expresión oral.

Sensibilidad diagnóstica

De acuerdo con estudios previos²², la sensibilidad y especificidad del MASTsp se evaluaron usando el percentil 5 de los valores del grupo control como puntos de corte empíricos (tabla 2). De acuerdo con estos puntos de corte, la sensibilidad del MASTsp-T (correcta detección de valores anómalos de MASTsp-T en pacientes con afasia) fue del 89,6% (IC: 80-99%) (3 de los 29 pacientes con afasia por una lesión hemisférica izquierdo obtuvieron puntuaciones superiores a 90) (fig. 1). La especificidad de la prueba (correcta detección de valores normales en pacientes con ictus sin afasia) fue del 100% (IC: 98-100%) (ninguno de los pacientes no afásicos obtuvo puntuaciones inferiores a 90) (fig. 1). De forma alternativa, la sensibilidad y la especificidad de los valores del MASTsp en la detección de sujetos afásicos se evaluaron mediante un análisis con curvas ROC. Todas las curvas mostraron valores estadísticamente significativos de área bajo la curva, con aceptables límites de confianza del 95% (tabla 5). Los valores del MASTsp-E, y especialmente del MASTsp-T, mostraron un suficiente grado de sensibilidad y especificidad (> 85%) para los puntos de corte propuestos, con valores claramente inferiores del MASTsp-C.

Fiabilidad interobservador y test-retest

El estudio de fiabilidad interobservador en la muestra de pacientes afásicos mostró excelentes resultados tanto en el MASTsp-T (69 ± 27 vs. $68,9 \pm 27,1$; $r = 0,99$, $p < 0,001$ e $ICC = 0,99$; $p < 0,001$), MASTsp-C ($40,8 \pm 8,9$ vs. $40,9 \pm 8,8$; $r = 0,99$; $p < 0,001$, e $ICC = 0,99$; $p < 0,001$), y MASTsp-E ($28 \pm 20,2$ vs. $28,2 \pm 20$; $r = 0,9$; $p < 0,001$, e $ICC = 0,99$; $p < 0,001$). Las medias del MASTsp-T, MASTsp-C y MASTsp-E en el grupo de pacientes afásicos tras repetir el test fueron de 69 ± 27 , $41,2 \pm 9,5$ y $28,3 \pm 20,1$, respectivamente. El ICC obtenido en el estudio test-retest fue de 0,99 para los tres índices del MASTsp.

Sensibilidad al cambio

Aunque las puntuaciones del MASTsp-T, MASTsp-C y MASTsp-E mejoraron tras los 6 meses de rehabilitación una media de 10 ± 13 , $4,7 \pm 7,8$ y $5,2 \pm 8,8$, respectivamente, los índices de sensibilidad para detectar cambios de la escala mostraron

valores tradicionalmente considerados como bajos (< 0,5 en las puntuaciones del SES) o moderados (> 0,5 y < 0,8 en las puntuaciones del SRM), tanto para el MASTsp-T (SES = 0,35 y SRM = 0,77) como para el MASTsp-E (SES = 0,3 y SRM = 0,6) y el MASTsp-C (SES = 0,35 y SRM = 0,6).

Así mismo, los pacientes mostraron mejorías en el resto de escalas empleadas. En el subapartado grado de severidad del test de Boston mejoraron una media de $0,7 \pm 0,9$, en el Token test $4,8 \pm 7,1$ y en el subapartado vocabulario del test de Boston $6,4 \pm 11,2$. Los índices de sensibilidad mostraron resultados similares a los obtenidos con el MASTsp, con valores considerados bajos en el SES (grado de severidad = 0,46; Token test = 0,4 y vocabulario = 0,35) y valores moderados en el SRM (grado de severidad = 0,77; Token test = 0,67 y vocabulario = 0,57).

Discusión

Nuestros resultados confirman la validez del MASTsp como herramienta de cribado de los problemas de lenguaje en pacientes que han sufrido un ictus isquémico o hemorrágico. De acuerdo con los datos aquí expuestos, esta escala permite diferenciar con una adecuada sensibilidad y especificidad aquellos individuos que tras un ictus presentan una afasia respecto a aquellos que no lo presentan o respecto a sujetos sanos. Los datos normativos aquí expuestos coinciden además con los publicados previamente con esta herramienta en otros idiomas y defienden la validez transcultural de esta herramienta adecuadamente adaptada al castellano^{19,20,22}. En este sentido, el efecto de la edad y el nivel educativo de nuestra muestra sobre los resultados del MASTsp ya han sido descritos en estudios previos. Nuestros resultados mostraron una correlación entre la edad y la puntuación total del MASTsp similar a la descrita por Nakase-Thompson et al²⁰, si bien estos autores encontraron además una correlación con el MAST-E, mientras que en nuestro caso aparecía con el MASTsp-C. El cambio en la dirección de la correlación, negativa en el estudio de Nakase-Thompson et al y positiva en nuestro caso puede deberse a un sesgo de selección del grupo control, si bien el hecho de que los valores del MAST no estén normalizados permite que pequeñas variaciones individuales provoquen cambios significativos en la intensidad o la dirección de las correlaciones. Asimismo la correlación entre los años de escolaridad y las puntuaciones del MASTsp-C encontrada en nuestro estudio ha sido descrita también en trabajos previos que han demostrado una correlación más amplia incluyendo además el MAST-T y el MAST-E^{19,20,22}. Las diferencias encontradas frente a estudios anteriores en alguno de los índices expuestos previamente pueden deberse tanto a las diferentes características

poblaciones de los países donde se han realizado los estudios, como a las diferencias entre las muestras de los tres estudios. En este sentido, el estudio de Kostalova et al²² incluía una muestra de pacientes control significativamente superior a la nuestra y la media de edad de los pacientes incluidos por Nakase-Thompson et al²⁰ era claramente inferior a la aquí descrita. Aun con estas limitaciones, parece claro que la edad y los años de escolaridad son variables que deben considerarse a la hora de evaluar las puntuaciones obtenidas por los pacientes con esta herramienta.

Tal y como era de esperar, y de acuerdo con lo descrito previamente, el grupo de pacientes afásicos obtuvo puntuaciones inferiores respecto a los otros dos grupos (pacientes no afásicos y grupo control), tanto en las puntuaciones globales como en los subíndices de expresión y comprensión. El grado de sensibilidad del MASTsp, medido tanto mediante el análisis mediante curvas ROC como a través de los puntos de corte empíricos propuestos (percentil 5), están en consonancia con los resultados obtenidos en estudios anteriores^{20,22}. La menor sensibilidad diagnóstica del índice de comprensión del MASTsp puede estar en relación con la cronicidad de nuestra muestra y con la reconocida capacidad de mejoría del nivel de comprensión sobre el nivel de expresión en pacientes con afasia a lo largo del tiempo. Paralelamente, tanto la fiabilidad como la validez convergente del MAST han sido ya descritas previamente con excelentes resultados. En nuestro caso, la fiabilidad interevaluador y test-retest del test fue excelente, tanto para las puntuaciones totales como parciales, en la línea de lo descrito en anteriores estudios. El estudio de validez del presente trabajo mostró correlaciones significativas entre las puntuaciones del MASTsp y las obtenidas por dos herramientas clásicas de la valoración de estos enfermos como son el TBDA y el test de las fichas. Estos datos, unidos a la facilidad y brevedad de su uso, confirman la utilidad del MAST como test de cribado de las alteraciones del lenguaje en esta población. En consonancia con nuestros resultados, el estudio de validación de la versión en checoslovaquia del MAST (MASTcz)²² mostró resultados similares a los aquí descritos al comparar las puntuaciones del MASTcz con las puntuaciones obtenidas tras evaluar al grupo afásico con la batería Western Aphasia Battery. Sin el ánimo de sustituir cualquiera de estas escalas tradicionales, el MASTsp parece ser una herramienta que aporta suficiente información para abordar en un primer momento la rehabilitación logopédica y nos permite determinar sobre qué aspectos se debe incidir con baterías del lenguaje más extensas para poder abordar de forma adecuada la rehabilitación logopédica^{10,13}.

Ningún estudio previo con esta herramienta ha incluido un análisis longitudinal que permita valorar la sensibilidad del MAST para detectar cambios clínicos significativos a lo largo del tiempo. Nuestros resultados muestran que, dado que el MASTsp ha sido concebido como test de cribado, presenta ciertas limitaciones a este respecto. Aunque los valores de los índices del MASTsp de la muestra aquí incluida mejoraron a lo largo del periodo de seguimiento, esta herramienta no mostró suficiente capacidad para detectarlos. Característicamente, se apreciaron valores similares con el resto de las pruebas de la batería empleada. La heterogeneidad en cronicidad de nuestra muestra puede en parte justificar esta falta de sensibilidad. La estructura del MAST está dirigida fundamentalmente a la valoración de la fun-

ción, dentro del triple modelo de atención a la enfermedad de la Organización Mundial de la Salud, lo que puede limitar su capacidad para detectar mejorías. Tradicionalmente, se asume que el proceso de recuperación de los déficits, incluidos entre otros los déficits psicolingüísticos, que se producen tras una lesión cerebral, se ralentiza conforme aumenta la distancia temporal respecto al evento que causó la lesión inicial^{24,25}. Futuros estudios en muestras de menor cronicidad podrán dilucidar la utilidad de esta herramienta sin olvidar nunca que en neurorrehabilitación déficit y pérdida de funcionalidad no siempre van parejos.

Apéndice 1. Mississippi Aphasia Screening Test (MAST) versión castellana

TEST DE CRIBADO DE AFASIA (MAST)

Nombre: Fecha:

Denominación:/10

- 1) Bolígrafo
- 2) Mano
- 3) Pulgar
- 4) Reloj
- 5) Techo

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

2 puntos: acceso adecuado y/o comete una parafasia fonética.

0 puntos: si comete más de una parafasia fonética

Habla automática:/10

- 1) Contar del 1 al 10
- 2) Los días de la semana
- 3) Más vale pájaro en mano.
- 4) Perro ladrador...
- 5) No por mucho madrugar...

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

Ítems 1-2:

2 puntos: si lo hace correctamente.

1 puntos: si hace bien la mitad de la secuencia.

0 puntos: no logra completar correctamente la mitad de la secuencia.

Ítems 3-5:

2 puntos: si lo realiza correctamente.

0 puntos: si comete algún error.

Repetición:/10

- 1) Tarro
- 2) Zanahoria
- 3) Abecedario
- 4) Debajo del viejo puente de madera
- 5) La plateada luna brilla en la oscura noche

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

Ítems 1-3:

2 puntos: repetición correcta de la palabra.
0 puntos: si comete algún error.

Ítems 4 y 5:

2 puntos: si repite de forma correcta la oración completa.
1 punto: si repite bien la mitad de la oración.
0 puntos: si no logra repetir al menos la mitad de la oración.

Respuestas de SÍ/NO:/20

- 1) ¿Te llamas? (cambiamos su nombre)
- 2) ¿Te llamas? (su nombre)
- 3) ¿Estamos en?
- 4) ¿Estamos en? (correcto)
- 5) ¿Te pones los guantes en los pies?
- 6) ¿Estoy tocándome el ojo? (nos tocamos la nariz)
- 7) ¿El lunes viene antes que el martes?
- 8) ¿El verano viene después de la primavera?
- 9) ¿Un pollo es tan grande como una araña?
- 10) ¿Te pones el zapato antes que el calcetín?

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

2 puntos: respuesta correcta.
0 puntos: respuesta incorrecta.

Reconocimiento de objetos:/10

- 1) Reloj
- 2) Llaves
- 3) Libro
- 4) Papel
- 5) Bolígrafo

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

2 puntos: respuesta correcta
0 puntos: respuesta incorrecta

Órdenes verbales:/10

- 1) Tócate la nariz.
- 2) Abre la boca.
- 3) Con la mano izquierda, tócate el ojo derecho.
- 4) Señala el suelo, después tócate la nariz.
- 5) Tócate la oreja antes de abrir la boca.

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

Ítems 1 y 2:

2 puntos: realiza correctamente la orden.
0 puntos: si comete algún error.

Ítems 3-5:

2 puntos: realiza correctamente la orden.
1 punto: si invierte la orden.
0 puntos: si realiza únicamente la mitad de la orden.

Órdenes escritas:/10

- 1) Abre la boca.
- 2) Cierra la mano.
- 3) Señala el suelo, después señala el techo.
- 4) Con la mano derecha, tócate la rodilla izquierda. (Alternativa: con la mano izquierda, tócate la rodilla derecha).
- 5) Tócate la oreja izquierda y después cierra la mano.**Puntuación:** Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

Ítems 1 y 2:

2 puntos: realiza correctamente la orden.
0 puntos: si comete algún error.

Ítems 3-5:

2 puntos: realiza correctamente la orden.
1 punto: si invierte la orden.
0 puntos: si realiza únicamente la mitad de la orden.

Escritura:/10

- 1) Silla.
- 2) Girar.
- 3) Avión.
- 4) Ordenador.
- 5) Bajo el puente negro.

Puntuación: Se puntúa cada uno de los ítems según el siguiente criterio.

2 puntos: si la codificación es adecuada.
1 punto: si comete 1 ó 2 paragrafías fonéticas
0 puntos: si comete más de dos paragrafías fonéticas.

Expresión oral:/10

Puntuación:

10 puntos: la expresión oral es normal.
5 puntos: estructura oraciones pero con alteraciones.
0 puntos: expresión oral muy alterada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22:163–82.
2. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987–93.

3. Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Maatta R, Mononen H, Brusin E, et al. Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:455–61.
4. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol*. 1995;38:659–66.
5. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:1379–84.
6. Tate RL, Lulham JM, Broe GA, Strettles B, Pfaff A. Psychosocial outcome for the survivors of severe blunt head injury: the results from a consecutive series of 100 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:1128–34.
7. Cherney LR, Patterson JP, Raymer A, Frymark T, Schooling T. Evidence-based systematic review: effects of intensity of treatment and constraint-induced language therapy for individuals with stroke-induced aphasia. *J Speech Lang Hear Res*. 2008;51:1282–99.
8. Sabe L, Courtis MJ, Saavedra MM, Prodan V, De Lujan-Calcano M, Melian S. Development and validation of a short battery of tests for the assessment of aphasia: 'bedside assessment of language' Its use in a rehabilitation centre. *Rev Neurol*. 2008;46:454–60.
9. Taillia H, Jégo V. Diagnostic processes in aphasia. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(Spec N.º 4):F256–65.
10. Goodglass H, Wingfield A, Hyde MR. The boston corpus of aphasic naming errors. *Brain Lang*. 1998;64:1–27.
11. Kertesz A. Western aphasia battery test manual. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation; 1982.
12. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological test. New York: Oxford University Press; 1998.
13. Goodglass H, Kaplan E, Barresi B. The Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE-3). Philadelphia: Lippincott; 2000.
14. Kertesz A. Western Aphasia Battery. San Antonio: Psychological Corporation; 1982.
15. Benton AL, Hamsher Kd. Multilingual Aphasia Examination. 3rd ed Iowa City: AJA Associates; 1989.
16. Biniek R, Huber W, Willmes K, Glindemann R, Brand H, Fiedler M, et al. A test for the detection of speech and language disorders in the acute phase after stroke. Development and clinical application. *Nervenarzt*. 1991;62:108–15.
17. Brooks DN, Deelman BG, Van Zomeren AH, Van Dongen H, Van Harskamp F, Aughton ME. Problems in measuring cognitive recovery after acute brain injury. *J Clin Neuropsychol*. 1984;6:71–85.
18. Still C, Goldschmidt T, Mallin R. A new brief clinical assessment for aphasia-apraxia-agnosia. *South Med J*. 1983;6:71–85.
19. Nakase-Thompson R, Manning E, Sherer M, Yablon S. Bedside screen of language disturbance among acute care admissions: Initial Psychometrics of the Mississippi Aphasia Screening Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17:848.
20. Nakase-Thompson R, Manning E, Sherer M, Yablon S. Brief assessment of severe impairments: Initial validation of the Mississippi aphasia screening test. *Brain Injury*. 2005;16:685–91.
21. Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M, Nick TG, Evans CC. Emergence from minimally conscious state: insights from evaluation of posttraumatic confusion. *Neurology*. 2009;73:1120–6.
22. Kostalova M, Bartkova E, Sajgalikova K, Dolenska A, Dusek L, Bednarik J. A standardization study of the Czech version of the Mississippi Aphasia Screening Test (MASTcz) in stroke patients and control subjects. *Brain Inj*. 2008;22:793–801.
23. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Aguilar M, Casas L, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:343–54.
24. Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, Wood J, Carrington S, Griffiths S, et al. A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. *Clin Rehabil*. 2007;21:885–94.
25. Bakheit AM, Shaw S, Carrington S, Griffiths S. The rate and extent of improvement with therapy from the different types of aphasia in the first year after stroke. *Clin Rehabil*. 2007;21:941–9.

ORIGINAL ARTICLE

Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study With the Spanish Version of the Coma Recovery Scale–Revised

Enrique Noé, MD, PhD, José Olaya, MSc, M. Dolores Navarro, MSc, Paloma Noguera, MSc, Carolina Colomer, MD, Javier García-Panach, MSc, Sandra Rivero, MSc, Belén Moliner, MD, Joan Ferri, MSc

ABSTRACT. Noé E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, García-Panach J, Rivero S, Moliner B, Ferri J. Behavioral recovery in disorders of consciousness: a prospective study with the Spanish version of the Coma Recovery Scale–Revised. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:428-33.

Objective: To describe the clinical characteristics and short-term pattern of evolution of a sample of patients within 1 year after acquiring a brain injury that led to a vegetative state (VS) or a minimally conscious state (MCS).

Design: Cohort study.

Setting: Inpatient brain injury rehabilitation program.

Participants: Patients with acquired brain injury (N=32; 47% traumatic, 37.5% hemorrhagic, 15.5% anoxic) who were in a VS or an MCS according to Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R) scores.

Intervention: Integrative multisensory program comprising daily physical rehabilitation procedures and multimodal sensory stimulation.

Main Outcome Measure: All patients were assessed with a Spanish version of the CRS-R at admission and then monthly for at least 6 months or until emergence from MCS.

Results: At the time of admission, 12 patients were diagnosed as being in a VS and 20 as being in an MCS. Eight patients were able to emerge from their MCS during follow-up. Seven of these 8 patients were diagnosed as being in an MCS at inclusion, and only 1 was diagnosed as being in a VS. Emergence from an MCS was mostly associated with improvement in both the communication and motor function scales (n=4). Lesser chronicity ($P=.01$) and the presence of more than visual behavioral responses at admission ($P=.05$) were both significant predictors of emergence from an MCS.

Conclusions: The CRS-R seems appropriate for establishing an immediate prognosis in this population. A quick referral of these patients for specialized assessment and rehabilitation facilities is recommended.

Key Words: Brain injuries; Consciousness; Rehabilitation; Treatment outcome; Vegetative state.

© 2012 by the American Congress of Rehabilitation Medicine

DISORDERS OF CONSCIOUSNESS represent a neurologic challenge from a diagnostic, prognostic, and therapeutic point of view. Misdiagnosis reaches up to 15% to 43% of these cases, prognosis is uncertain, and no treatment has been empirically shown to be effective. For almost 20 years, from the first description of the vegetative state (VS) as a “wakefulness state without awareness,”^{1(p734)} to the early 1990s, patients with disorders of consciousness were almost ignored in the scientific literature. Conversely, during the last 2 decades, the increased survival and the prolonged life expectancy of these patients have generated an increase in case incidence and prevalence, and consequently a renewed clinical and scientific concern. As a result of this interest, there has been a recent increase in the number of descriptions, including a subgroup of patients with severe brain injury appearing to retain some, albeit limited, capacity for conscious behavior.²⁻¹¹ In 1995, the American Congress of Rehabilitation Medicine introduced the term “minimally responsive state” to refer to these patients who showed clear but inconsistent signs of awareness.¹² Two years later, the Aspen Workgroup introduced the terminology “minimally conscious state” (MCS) to replace the less accurate term minimally responsive state.¹³ The Aspen Workgroup reported the final consensus-based criteria to define this new clinical entity in 2002,⁶ which now offers clinicians a well-defined theoretic framework to reduce very common diagnostic errors of the past.^{14,15} To facilitate diagnosis, a number of standardized assessment tools and scales to track patients transitioning between unconsciousness and consciousness have recently been developed. Giacino et al⁷ first described the Coma Recovery Scale (CRS) to detect subtle, clinically important signs of consciousness in this population. A posterior revision of the scale in 2004¹⁶ included all the behavioral criteria necessary to diagnose those patients in an MCS, and those emerging from an MCS, according to the clinical criteria established by the Aspen Workgroup.

Some of the previous studies that included patients in these neurologic situations focused on describing predictors of outcome. Age,^{8,17,18} chronicity,^{8,11,18} and etiology^{8,11,17,18} are 3 of

List of Abbreviations

CRS	Coma Recovery Scale
CRS-R	Coma Recovery Scale–Revised
MCS	minimally conscious state
RLA-S	Rancho Los Amigos Scale of Cognitive Functioning
TBI	traumatic brain injury
VS	vegetative state

From the Servicio de NeuroRehabilitación y Daño Cerebral de Hospitales NISA y Fundación Hospitales NISA, Valencia, Spain.

No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on the authors or on any organization with which the authors are associated.

Reprint requests to Enrique Noé, MD, PhD, Servicio de NeuroRehabilitación y Daño Cerebral, Hospital NISA/Valencia al Mar, C/Río Tajo n°1, (46011) Valencia, España, e-mail: enoe@comv.es.

0003-9993/12/9303-00466\$36.00/0
doi:10.1016/j.apmr.2011.08.048

the most common predictors of outcome analyzed in previous investigations. However, since an MCS is a condition that has only recently been defined, there are few studies that speak to prognosis in this condition. In recent years, some longitudinal studies^{2,8-11} including patients in an MCS have been published; however, the categorization of this state in most of these studies has been made based on a retrospective analysis of clinical data, with a significant effort by the authors to match any clinical sign observed along the evolution of the disease with actual standardized clinical criteria. Data derived from all of these studies suggest that, in contrast to patients in a VS, those in an MCS have better short- and long-term outcomes.^{8-11,13,19}

This prospective study describes the clinical characteristics and short-term pattern of evolution of a sample of patients within 1 year after acquiring a brain injury that led to a VS or an MCS according to their scores on the Spanish version of the Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R). Our aim is to provide practitioners with a useful tool for prospective evaluation of those neurologic aspects that are of clinical and prognostic relevance in this population.

METHODS

Participants

All patients with an acquired brain injury who were classified as Rancho Los Amigos Scale of Cognitive Functioning (RLA-S) level III or lower on admission to a specialized rehabilitation service between March 2008 and July 2010 were eligible to participate in this study. Since age and chronicity are factors influencing the evolution of these states, patients younger than 16 years and those with chronicities lower than a month or greater than 1 year were excluded from the initial sample. Eight of the 43 initial patients who met the inclusion criteria were lost to follow-up, and 1 patient died 2 months after admission. Additionally, 2 patients who had severe communication problems (aphasia-anarthria) that interfered with the assessment were excluded.^{3,6}

The present study population was composed of 32 patients, 10 women (31.2%) and 22 men (68.8%) with a mean age \pm SD of 39.9 ± 13.9 years (range, 16–64y) and a mean \pm SD of 10 ± 3.7 years of education (range, 5–21y). The mean interval \pm SD in days from injury to the date of inclusion was 144.9 ± 81.6 days (range, 38–360d). Most patients sustained a traumatic brain injury (TBI; $n=15$, 47%), with hemorrhagic stroke ($n=12$, 37.5%) and hypoxic-ischemic brain injury ($n=5$, 15.5%) accounting for the remaining cases. All patients were prospectively followed up for at least 6 months after admission or until emergence from the MCS. Those patients who failed to emerge from the MCS after the initial 6-month follow-up period continued under treatment a mean \pm SD of 143.6 ± 156.5 days (range, 1–517d), and any significant change in their clinical status according to their monthly CRS-R scores was recorded.

Procedure

Spanish version of the CRS-R. The original CRS-R scale consists of 23 items that comprise 6 subscales addressing auditory, visual, motor, oromotor, communication, and arousal functions.¹⁶ The CRS-R cutoff scores for a VS, an MCS, and emergence of an MCS have been recently published.¹⁶ A summary of the psychometric properties of CRS-R (reliability, internal consistency, and validity) are available through <http://www.tbims.org/combi/crs/crsprop.html> and also in the special article of the Brain Injury–Interdisciplinary Special Interest Group of the American Congress of Rehabilitation Medicine.²⁰

The Spanish translation of the CRS-R was made for this study using a back-translation method, adapted to the peculiarities of the Spanish. The Spanish version of the CRS-R mirrors the structure (6 subscales) and the content of the original described previously. Specifically, all authors agreed on a version translated from 4 different versions made by 4 of the authors. The selected version was back-translated to detect errors and ensure that there were no problems of interpretation in the administration and scoring procedures. A consensus meeting was held to agree on a fully comprehensible and accurate Spanish translation that was consistent with the original English text (supplemental appendix 1).

Assessment protocol. All patients were assessed with the CRS-R by 2 expert neuropsychologists before inclusion in an integrative multisensory program comprising daily physical rehabilitation procedures and multimodal sensory stimulation. The CRS-R was then administered monthly for at least 6 months of follow-up or until emergence from the MCS. Each assessment included (1) the CRS-R total score, (2) the CRS-R subscale scores, (3) the patient's neurologic condition (VS vs MCS vs emergence from MCS), and (4) the number of subscales with scores above the cutoff for the diagnosis of an MCS (range, 1–5) or emergence from an MCS (range, 1–2).

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used for patient characteristics. A comparative analysis of demographic and clinical characteristics of patients in a VS and those in an MCS at admission was performed using *t* tests for continuous demographic/injury variables and chi-square or Fisher exact probability tests for categorical variables. Longitudinal analysis included comparisons of demographic and clinical variables between those patients who emerged from an MCS during the rehabilitation process and those who did not (Student *t* test and chi-square or Fisher exact test when needed). Logistic regression modeling was used to assess the prognostic significance of clinical variables (neurologic condition at admission, number of subscales with scores above the cutoff score for the diagnosis of an MCS, CRS-R total score, etc) and demographic variables (age, sex, chronicity, etiology, years of education) on emerging from an MCS. Chronicity and age were introduced as continuous centered variables and then dichotomized using the mean age and chronicity of those patients who emerged from an MCS (age, $\leq 33y$ or $> 33y$; chronicity, $\leq 94d$ or $> 94d$). Etiology (traumatic or nontraumatic) and the number of subscales with scores above the cutoff for the diagnosis of an MCS (visual alone or visual associated with another subscale) were also dichotomized to increase the clinical utility of the results. Variables were included in the multivariate analysis if the univariate *P* value was 0.1 or less. A backward selection procedure was used to select the subset of predictors from this group of variables.

RESULTS

The initial neurologic condition, according to the CRS-R criteria discussed previously, showed that 12 patients at admission were in a VS and 20 patients in an MCS. The difference in CRS-R total scores was significant ($P < .001$) when comparing the VS and MCS patients, but there were no other significant differences in clinical and demographic variables, with the exception of a slight but significant difference ($P = .03$) in the Disability Rating Scale total score (table 1). Specifically, statistical analysis did not reveal any significant difference in time postinjury either when comparing VS and MCS patients ($P = 0.5$), or when comparing TBI versus non-TBI subjects

($P=0.4$). Eleven of the 20 patients in an MCS were categorized in this state exclusively by their score on the visual subscale, 4 patients by their scores on the visual and motor subscale, 3 by their scores on the visual, motor, and communication subscale, and 2 by their scores on the visual, motor, communication, and auditory subscale.

Of the 32 patients admitted in a VS or an MCS, 8 (25.8%) emerged from their MCS during follow-up. Patients admitted in a VS were less likely to emerge from an MCS than patients admitted in an MCS (7 patients [35%] admitted in an MCS and only 1 patient [8.3%] admitted in a VS emerged from an MCS). The difference was nearly significant (Fisher exact test, $P=.09$). Specifically, the single patient admitted in a VS who emerged from an MCS was the one with the least chronicity of the entire sample (38d). This patient was already in an MCS 2 weeks after admission into our service through behavioral relevant responses in both the communication subscale and the motor function subscale of the CRS-R scale simultaneously. Nine (75%) of the 12 patients admitted in a VS persisted in a similar neurologic condition at the time of maximum follow-up, and only 2 patients were categorized as in an MCS. These 2 patients persisted in an MCS 1 year after admission.

Regarding clinical and demographic variables, time from injury to enrollment was slightly but significantly ($P=.04$) shorter in those patients who emerged from an MCS compared with those who did not ($94\pm36.4d$ vs $161.8\pm85.9d$). Six (54.6%) of the 11 patients with a time from injury to enrollment shorter than 3 months and 2 (14.3%) of 14 patients with a time from injury to enrollment shorter than 6 months could emerge from an MCS during follow-up. None of the 12 patients with a time from injury to enrollment longer than 6 months could emerge from an MCS during follow-up. Regarding etiology, only 2 (11.7%) of 17 patients who had sustained a non-TBI could emerge from their MCS compared with 6 (40%) of 15 of those admitted after a TBI (Fisher exact test, $P=.06$) (table 2).

Considering only the sample of MCS patients at admission ($n=20$), 7 patients (35%) emerged from this state across follow-up. Regarding etiology, 2 patients in an MCS after a non-TBI emerged from this state 2 months after admission. None of the 9 patients admitted in an MCS after a non-TBI emerged from the MCS after the second month of follow-up, while 5 of the 11 traumatic MCS patients emerged from this

Table 2: Comparison of Characteristics Between Patients at Follow-up

Characteristic	Emerged From MCS (n=8)	Not Emerged From MCS (n=24)	P
Age (y)	33.4±13.2	41.9±13.8	.10
Chronicity (d)	94±36.4	161.8±85.9	.04
Sex			
Female	2 (25)	8 (33.3)	NS
Male	6 (75)	16 (66-7)	
Etiology			
TBI	6 (75)	9 (37.5)	.06
Non-TBI			
Hemorrhagic stroke	1 (12.5)	11 (45.9)	
Anoxic encephalopathy	1 (12.5)	4 (16.7)	
Education (y)	9.8±3	10±3.9	NS
Neurologic status at admission			
VS	1 (12.5)	11 (47.8)	
MCS	7 (87.5)	13 (52.2)	.09

NOTE. Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated. Abbreviation: NS, not significant.

state between the second and sixth month after admission (fig 1). Five (71.4%) of the 7 patients who emerged from an MCS showed more than visual responses at admission, while most of those who did not emerge (69.2%) showed only visual responses at admission (Fisher exact test, $P=0.1$). Three of these 7 patients emerged showing a maximum score only on the communication subscale of the CRS-R, 3 more patients emerged obtaining maximum scores on both the communication subscale and the motor function subscale, and finally, just 1 patient emerged from an MCS through maximum behavioral responses only in the motor subscale. The patients' individual trajectory of change, in terms of number of CRS-R subscales with scores above the cutoff for the diagnosis of an MCS, from baseline to the moment of emerging MCS was not uniform, with some patients showing a slow and progressive increase and others an acute change.

The sample of MCS subjects who did not emerge from their MCS after the 6-month follow-up period ($n=13$) was reassessed an average of 489.5 ± 184.1 days after the injury, and no

Table 1: Comparison of Characteristics Between Patients at Admission

Characteristic	VS (n=12)	MCS (n=20)	P
Age (y)	37.7±13.9	41.1±14.2	NS
Chronicity (d)	131.5±76.2	152.9±85.5	NS
Sex			
Female	3 (25)	7 (35)	NS
Male	9 (75)	13 (65)	
Etiology			
TBI	4 (33.3)	11 (55)	NS
Non-TBI			
Hemorrhagic stroke	5 (41.7)	7 (35)	
Anoxic encephalopathy	3 (25)	2 (10)	
Education (y)	11.1±4.2	9.2±3.2	NS
CRS-R	5.4±0.9	10.3±3.6	.001
Disability Rating Scale	24.7±1.3	22.9±2.7	.03

NOTE. Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated. Abbreviation: NS, not significant.

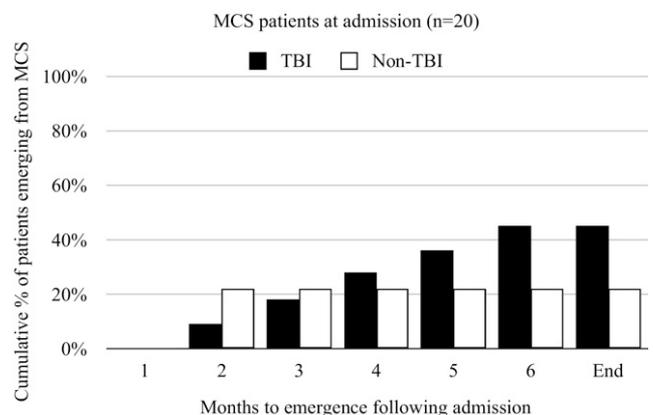


Fig 1. Cumulative percent of TBI and non-TBI patients in an MCS at admission who emerged from this state during follow-up.

Table 3: Emergence From MCS at Follow-up: Comparison of OR From Univariate and Multivariate Logistic Regression Models

Characteristic	Univariate Model			Multivariate Model		
	B ± SE	P	Univariate OR (95% CI)	B ± SE	P	Multivariate OR (95% CI)
Chronicity (d) (≤94 vs >94)	-2.4±0.9	.01	0.09 (0.01–0.6)	-3.5±1.4	.01	0.03 (0.002–0.5)
Age (y) (≤33 vs >33)	1.6±0.8	.06	0.2 (0.03–1.1)	NA	NS	NA
Sex (male vs female)	NA	NS	NA	NA	NS	NA
Etiology (traumatic vs nontraumatic)	1.6±0.9	.08	5 (0.8–30.2)	NA	NS	NA
Education (y)	NA	NS	—	NA	NS	NA
CRS–R at admission (total score)	1.8±1.1	.10	5.9 (0.6–55.8)	NA	NS	NA
Initial status (VS vs MCS)	1.8±1.1	.10	5.9 (0.6–55.8)	NA	NS	NA
Number of subscales (visual alone vs visual + other)	0.9±0.4	.05	2.4 (0.9–6.3)	1.2±0.7	.07	3.4 (0.8–13.4)

Abbreviations: B, standardized regression coefficient; CI, confidence interval; NA, not applicable; NS, not significant; OR, odds ratio; SE, standard error.

significant changes in their neurologic situation were observed in any of them.

Chronicity dichotomized ($P=.01$), and the presence of more than visual behavioral responses at admission ($P=.05$) were all significant predictors of emergence from an MCS in the univariate logistic regression model. Age dichotomized ($P=.06$) and etiology dichotomized ($P=.08$) showed a trend toward significance and were also included in the multivariate analysis. The final multivariate model included the presence of more than visual behavioral responses at admission ($P=.07$) and chronicity dichotomized ($P=.01$). The final regression model correctly classified 87% of the patients included in the analysis (table 3).

DISCUSSION

During the last decade, a renewed attention has been paid to defining the diagnosis of patients with disorders of consciousness and estimating the prognosis for return of consciousness. Our results tend to confirm the already suggested difference in outcome between patients in an MCS and a VS,^{8–11,13,19} and confirm the diagnostic usefulness of the CRS–R in patients with these disorders.^{15,16,20} According to our data, current behavioral responses associated with time postinjury are key predictors of the likelihood of return of consciousness after an acquired brain injury.

Since the definition and diagnostic criteria for an MCS were not published until 2002,⁶ few standardized rating scales have been adapted to these criteria, and few outcome predictors specific to an MCS have been identified. From all the assessment batteries already published, the CRS–R has an extensive psychometric analysis and also has the advantage of collecting all Aspen Workgroup criteria.¹⁶ However, since the CRS–R was not developed until 2004, most previous studies including this scale have preferentially focused on its diagnostic utility, and longitudinal studies about its validity for outcome prediction are still needed. A recent evidence-based recommendation of the Brain Injury–Interdisciplinary Special Interest Group of the American Congress of Rehabilitation Medicine supported the use of the CRS–R to assess these disorders with just some minor reservations because of a lack of prognostic validity studies.²⁰

Most of the previous prognostic studies before the publication of the CRS–R used a retrospective analysis of clinical findings collected using standardized and nonstandardized methodologies to determine diagnosis and functional outcome at different moments postinjury.^{2,9,11,21} According to these studies, the original CRS total score, the current diagnosis at admission (VS vs MCS), and the rate of acute functional

change have been significant predictors of subacute functional disability. Using a retrospective analysis, Giacino and Kalmar² found that 50% of acute patients in an MCS, versus 3% of those in a VS, had no disability to moderate disability on the CRS at 1-year postinjury. In the long-term, Lammi et al⁹ reported that only 2 of 18 patients in an MCS, defined as a level IV or lower on the RLA–S, for at least 1 month after TBI, remained in the MCS a mean of 3.6 years posttrauma. Katz et al⁸ retrospectively reviewed 36 patients admitted in an MCS or a VS and analyzed functional outcome at 1 to 4 years postinjury. According to their results, patients admitted in a VS were less likely to emerge from an MCS than patients admitted in an MCS (45% admitted in a VS and 80% admitted in an MCS emerged from their MCS). Finally, Luauté et al¹⁰ have recently reported a high percentage (33%) of those patients in an MCS, at least 1 year after a brain insult, recovering consciousness during a 5-year follow-up period, compared with those in a VS (0%). However initial patients' classifications in this study was based on a modified version of the Glasgow Outcome Scale, which may be insensitive to detect those behavioral signs that characterize MCS. The absence of prospective studies comparing patients categorized in an MCS versus a VS according to standardized scales is particularly striking considering the high percentage of diagnostic confounds when these tools are not used.^{15,22}

In contrast to previous investigations, all patients included in our study were categorized at admission according to actual standardized criteria based on their scores on the CRS–R. Additionally, all of our patients were prospectively followed up and then assessed monthly with the same instrument. Behavioral signs of consciousness detected by the CRS–R in our sample of MCS patients included purposeful eye movements alone ($n=11$) or in combination with auditory, motor, communicative, or verbal signs of awareness ($n=9$). A number of studies have reported the natural recovery of consciousness from the VS, starting with the reemergence of visual pursuit and continuing with the gradual appearance of some kind of meaningful interaction with the environment.^{2,16,23,24} Our data suggest that there are several presentations of the MCS, with those patients presenting preferentially with complex behavioral responses showing better outcomes than those showing only visual features. It seems clear that regaining consciousness progresses in a continuous fashion, with those patients with better outcomes showing more frequent, extensive, and intense spontaneous or induced behavioral responses. In cases of severe TBI, the process of recovery of consciousness is likely a continuum, with recovery of behavioral responses corresponding to recovery of connectivity from primary to

high-level associative cortical regions disrupted after severe diffuse brain damage. According to our data, recent functional neuroimaging studies have shown that the progressive recovery of behavioral responses in these states is associated with a functional restoration of cortico-cortical and cortico-subcortical networks.^{25,26} Characteristically, evolution of the MCS in our sample did not follow a constant rate or a uniform pattern of change from one state to another, with some patients showing an increment in the number of behavioral responses and others showing an increasing intensity of initial behavioral responses. Whether these differences result from discrepancies in etiology, demographics, or other unrecognized factors should be addressed in further investigations that include a greater number of patients followed up along the recovery process.

Because diagnostic criteria for emergence from an MCS were only recently defined, there is a lack of empirical evidence at this stage.^{6,9,21} To clarify this clinically relevant moment, the Aspen Workgroup proposed the presence of reliable and consistent evidence of either functional communication or functional object use for MCS emergence, and proposed the CRS-R as a valid tool to monitor this period.^{6,16} Our results showed that 3 patients who emerged from an MCS in our study showed a maximum score only on the communication subscale of the CRS-R, 1 patient on the motor subscale, and 4 patients emerged obtaining maximum scores on both the communication subscale and the motor function subscale. Our data are consistent with those reported by Taylor et al.,²¹ who showed that object manipulation occurred along with components of functional communication in most of their sample (56%).

Finally, our results are in agreement with the 3 major factors that traditionally have been proposed to affect the prognosis of patients with disorders of consciousness: chronicity, age, and type of brain injury.^{8,11,17,18} Chronicity has been a classic variable in VS predictive models.^{8,11,18} Characteristically, the only patient of our sample admitted in a VS who emerged from an MCS was the one with the least chronicity in the entire sample. Regarding etiology, patients with TBI had greater prospects of emergence from an MCS at longer times postinjury than those with non-TBI etiologies in this study sample and other studies.

Study Limitations

Our results should be interpreted cautiously since the specific characteristics of the sample and the analysis used here may preclude the replication of our findings under different situations. Also, the study sample is relatively small, although similar in size to the samples in some recent reports, and the proportion who emerged from an MCS was somewhat less than reported in other similar studies. Discrepancies among studies relating chronicity and follow-up may account for this difference. Future studies that include more homogeneous and larger samples with prolonged follow-up periods may help to confirm the behavioral responses and the neurologic outcomes reported in our study.

CONCLUSIONS

Our results suggest that the information provided by a standardized assessment of behavioral functions, as proposed by the CRS-R, in combination with time from the moment of injury to assessment, is decisive data for the establishment of a medium-term prognosis in this population. According to our data, the CRS-R seems to be a valid measure to assess and monitor behavioral signs that are seen in patients with these disorders all along the recovery process. The clinical relevance of our results is clear because the diagnosis of an MCS appears

to be associated with a more favorable prognosis for consciousness recovery, particularly when it is diagnosed in the early course of recovery and it is caused by a traumatic compared to a nontraumatic injury.

References

- Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-7.
- Giacino J, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12:36-51.
- Giacino J, Whyte J. The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions. *J Head Trauma Rehabil* 2005;20:30-50.
- Giacino J, Zasler ND. Outcome after severe brain injury: coma, vegetative state and the minimally responsive state. *J Head Trauma Rehabil* 1995;10:44-61.
- Giacino JT. The minimally conscious state: defining the borders of consciousness. *Prog Brain Res* 2005;150:381-95.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
- Giacino JT, Kezmaryk MA, DeLuca J, Cicerone KD. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:897-901.
- Katz DI, Polyak M, Coughlan D, Nichols M, Roche A. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. *Prog Brain Res* 2009;177:73-88.
- Lammi MH, Smith VH, Tate RL, Taylor CM. The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:746-54.
- Luauté J, Maucourt-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246-52.
- Whyte J, Gosseries O, Chervoneva I, et al. Predictors of short-term outcome in brain-injured patients with disorders of consciousness. *Prog Brain Res* 2009;177:63-72.
- American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:205-9.
- Giacino J, Zasler ND, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Filley CM. Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious states. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12:79-89.
- Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996;313:13-6.
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020-9.
- Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75:239-45.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). *N Engl J Med* 1994;330:1572-9.
- Whyte J, Katz D, Long D, et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:453-62.
- Seel RT, Sherer M, Whyte J, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations

- for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-813.
21. Taylor CM, Aird VH, Tate RL, Lammi MH. Sequence of recovery during the course of emergence from the minimally conscious state. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:521-5.
 22. Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993;43:1465-7.
 23. Dolce G, Lucca LF, Candelieri A, Rogano S, Pignolo L, Sannita WG. Visual pursuit in the severe disorder of consciousness. *J Neurotrauma* 2011;28:1149-54.
 24. Dolce G, Quintieri M, Serra S, Lagani V, Pignolo L. Clinical signs and early prognosis in vegetative state: a decisional tree, data-mining study. *Brain Inj* 2008;22:617-23.
 25. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000;355:1790-1.
 26. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-46.

SUPPLEMENTAL APPENDIX 1: THE SPANISH VERSION OF THE CRS-R

ESCALA DE RECUPERACION DEL COMA REVISADA							
Paciente:	Fecha lesión:						
Etiología:	Examinador:						
Fecha valoración:							
FUNCION AUDITIVA							
4 – Movimiento consistente a la orden*							
3 – Reproduce movimiento a la orden*							
2 – Localiza el sonido							
1 – Percibe pero no localiza (susto auditivo)							
0 – No hay respuesta							
FUNCION VISUAL							
5 – Reconoce el objeto*							
4 – Localiza el objeto: alcanza*							
3 - Seguimiento visual*							
2 – Fijación visual*							
1 – Amenaza							
0 – No hay respuesta							
FUNCION MOTORA							
6 – Uso funcional del objeto+							
5 – Respuesta motora automática*							
4 – Manipulación de objetos*							
3 – Localización de estímulos dolorosos*							
2 – Retirada flexora							
1 – Postura anómala							
0 – No hay respuesta / Flacidez							
FUNCION OROMOTORA/VERBAL							
3 – Verbalización inteligible*							
2 – Movimientos orales / Vocalización							
1 – Movimientos orales reflejos							
0 – No hay respuesta							
COMUNICACION							
2 – Funcional: adecuada+							
1 – No funcional: intencional*							
0 – No hay respuesta							
NIVEL DE ALERTA							
3 – Alerta y atento							
2 – Apertura ocular espontánea							
1 – Apertura ocular con estimulación							
0 – No hay respuesta							
PUNTUACION TOTAL							

* Denota Estado de Mínima Conciencia

+ Denota salida de Estado de Mínima Conciencia

FUNCIÓN AUDITIVA			
Valor	Item	Método	Respuesta
4	Movimiento Consistente a la orden	<p>1. Observe la frecuencia de aparición de movimientos espontáneos durante un minuto. (De acuerdo con el protocolo de <i>Observación Basal</i> y <i>Protocolo de Comprensión de órdenes</i>)</p> <p>2. Elija al menos una <i>orden relacionada con un objeto</i> y una <i>orden sin relación con un objeto</i> del protocolo. El tipo de orden elegida tiene que estar basada en la capacidad física del paciente y debería ser de frecuencia de aparición espontánea baja. Si el tiempo lo permite puede ser usada más de un tipo de orden de cada categoría. La orden debería ser repetida al menos una vez durante los 10 segundos que tiene de intervalo de respuesta.</p> <p>a) Movimientos oculares a órdenes relacionadas con objetos: Presentarle al paciente 2 objetos comunes simultáneamente y aproximadamente a 40 centímetros de manera que el paciente pueda verlo. Pedirle al paciente que mire al objeto nombrándolo (ej: “Mira la pelota”). Luego cambiar la posición de los 2 objetos y pedirle al paciente que mire al mismo objeto de nuevo (ej: “Mira la pelota”). Administrar 2 intentos adicionales utilizando los 2 mismos objetos y repetir el procedimiento con la instrucción de mirar al otro objeto en ambos intentos. Administrar 2 ensayos por objeto para un total de 4 intentos.</p> <p>b) Movimientos de los miembros a órdenes relacionadas con objetos: Presentarle 2 objetos comunes simultáneamente y aproximadamente a 40 centímetros del campo visual del paciente y dentro de la longitud de su brazo (o pierna) y pedirle al paciente que toque al objeto nombrado con su mano (o pie). Luego cambie la posición de los 2 objetos y pídale al paciente que toque el mismo objeto de nuevo. Administrar dos intentos adicionales utilizando los 2 mismos objetos y repetir el procedimiento anterior con la instrucción de tocar el otro objeto en ambos intentos. Administrar 2 ensayos por objeto para un total de 4 intentos.</p> <p>c) Órdenes no relacionadas con objetos: Seleccione al menos una orden que incluya un movimiento ocular, un movimiento de una extremidad o un movimiento oral/ vocalización y preséntela en 4</p>	<p>Respuestas claras, precisas y adecuadas que ocurran dentro de los 10 segundos siguientes de los 4 intentos administrados.</p> <p>La puntuación máxima solo se adjudicará cuando los 4 intentos de las 2 órdenes diferentes son realizados.</p>

433.e3

SPANISH VERSION OF THE COMA RECOVERY SCALE-REVISED, Noé

		intentos en intervalos de 15 segundos.	
3	Reproduce Movimiento A la orden	Igual a lo anterior	Tres Respuestas claras de los 4 ensayos que ocurran en cualquiera de las órdenes relacionadas ó no relacionadas con objetos.
2	Localiza el sonido	Colóquese detrás del paciente sin que le vea, y preséntele un estímulo auditivo (ej., un voz, un ruido...) por el lado derecho durante 5 segundos . Ejecute un segundo intento presentándole el estímulo auditivo desde el lado izquierdo . Repite el procedimiento de arriba un total de 4 intentos, 2 por cada lado .	La cabeza y/o los ojos se orientan a localizar el estímulo en los dos 2 intentos en al menos una dirección. Este ítem es puntuado cuando hay clara evidencia de movimiento de cabeza y/o de ojos. No depende del grado o la duración del movimiento.
1	Percibe el estímulo aunque no localiza (Susto auditivo)	Presente un ruido fuerte sobre la cabeza del paciente, fuera de su vista. Administre 4 intentos.	Pestañeo o parpadeo inmediatamente posterior al estímulo en al menos 2 ensayos .
0	No hay respuesta	Igual a lo anterior	No responde a nada de lo anterior.

OBSERVACION BASAL Y PROTOCOLO DE ÓRDENES				
ÓRDENES	INTENTO 1	INTENTO 2	INTENTO 3	INTENTO 4
<p>1. <u>Órdenes relacionadas con objetos</u></p> <p>A. Movimiento ocular Mira a (nombre del objeto 1) Mira a (nombre del objeto 2)</p> <p>B. Movimiento de un miembro Coge el/la (nombre del objeto 1) Coge el/la (nombre del objeto 2.) Toca el/la (nombre del objeto 1) Toca el/la (nombre del objeto 2)</p> <p>2. <u>Órdenes no relacionadas con objetos</u></p> <p>A. Movimiento ocular No! me mires Mira hacia arriba (al techo) Mira hacia abajo (al suelo)</p> <p>B. Movimiento del miembro a la orden Toca mi mano Toca tu nariz Mueve tu (nombrar una parte del cuerpo).</p> <p>C. Movimiento oral o vocalización a la orden Saca la lengua Abre la boca Cierra la boca Dí "aaaa"</p>				
Apertura ocular espontánea	SI:		No:	
Seguimiento visual espontáneo	SI:		No:	
Postura en reposo				
MSD				
MID				
MSI				
MII				

FUNCIÓN VISUAL			
Valor	Item	Método	Respuesta
5	Reconoce el objeto	Lo mismo que "Movimiento Consistente A la orden" de la Función Auditiva, sección 2a y 2b.	Tres o cuatro respuestas claras y consistentes a lo largo de los 4 ensayos administrados
4	Localiza el objeto: alcanza	<ol style="list-style-type: none"> Identifique la pierna o el brazo con mayor rango de movimiento. Para el alcance de las extremidades superiores seleccione 2 objetos de la vida cotidiana (ej: cepillo de dientes, peine...etc.). Para la valoración de extremidades inferiores selecciona un balón al que golpear. Presente el objeto aproximadamente a 20 centímetros a la izquierda o a la derecha del miembro en posición de reposo. El objeto deberá ser colocado en una posición que no esté fuera del campo de visión del paciente. El paciente deberá seguir la instrucción: "Toca el/la (nombre del objeto)" con la pierna o brazo apropiado. La orden podrá ser repetida una vez dentro de cada intervalo de valoración. No de pistas táctiles, que puedan estimular el movimiento del miembro. Presente el objeto 2 veces a la izquierda y 2 veces a la derecha del miembro, en orden aleatorio un total de 4 intentos. 	<p>Evalúe la dirección en la cual el miembro se mueve en los 10 primeros segundos del periodo de observación o en caso contrario puntúese como "no movimiento". El miembro no necesita hacer contacto con el objeto, sólo moverse hacia él.</p> <p style="text-align: center;">Y</p> <p>El movimiento se ejecuta correctamente en al menos 3 de los 4 intentos administrados.</p>
3	Seguimiento visual	<p>Coloque un espejo de mano a 10-15 centímetros directamente en frente de la cara del paciente y animarle verbalmente al paciente a que se fije en el espejo.</p> <p>Mueva el espejo despacio 45° hacia la derecha e izquierda de la línea media vertical y 45° arriba y debajo de la línea media horizontal.</p> <p>Repita el procedimiento de manera que haga 2 intentos en cada plano.</p>	<p>Los ojos deben seguir al espejo 45° sin perder la fijación en 2 ocasiones en cualquier dirección.</p> <p>Si el criterio anterior no lo cumple, repetir el procedimiento tapando un ojo cada vez (puede usar un parche).</p>
2	Fijación visual	Presente un objeto de un color brillante o luminoso a unos 15-20 cm. de la cara del paciente y muévalo rápidamente hacia arriba, abajo, derecha e izquierda del campo visual, un total de 4 intentos.	Los ojos cambian del punto de fijación inicial y se vuelve a fijar en un nuevo blanco durante más de 2 segundos. Al menos 2 episodios de fijación son requeridos.
1	Amenaza	Evalúe la amenaza visual pasando un dedo a 2 cm. frente del ojo del paciente. Tenga cuidado de no tocar las pestañas o crear una brisa (ábrale los ojos manualmente si es necesario). Hágalo 4 veces en cada ojo.	Parpadeo o pestañeo coincidiendo con la administración del item, en al menos 2 ocasiones con cualquiera de los ojos.
0	No hay respuesta	Igual a lo anterior.	No hay respuesta.

FUNCIÓN MOTORA			
Valor	Item	Método	Respuesta
6	Uso funcional del objeto	<p>Seleccione 2 objetos comunes (ej: peine, taza...). Coloque uno de estos objetos en la mano del paciente e indíquele: “Muéstrame como usas (nombre del objeto)”. Después realice la misma maniobra con el segundo objeto.</p> <p>Repita el mismo procedimiento con cada objeto un total de 2 intentos con cada objeto.</p>	<p>Los movimientos ejecutados son generalmente compatibles con la función específica de cada objetos (ej: el peine es colocado cerca de la cabeza) en los 4 intentos administrados.</p> <p>Si el paciente no pudiera sostener el objeto por una incapacidad neuromuscular, se anotará en el registro y el ítem no debería ser puntuado.</p>
5	Respuesta motora automática	<p>Observe los automatismos motores tales como rascarse la nariz, coger la barandilla de la cama, etc. que ocurren espontáneamente durante la valoración.</p> <p>Si espontáneamente no se observan automatismos motores, hágale un gesto familiar (ej: saludar) asociado a las siguientes órdenes alternas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. “Enséñame como saludas” (demostración gestual). 2. “Voy a saludarte de nuevo. Ahora estate quieto, y no hagas nada” (demostración gestual) 3. “Muéstrame como saludas” (demostración gestual) 4. “Voy a saludarte de nuevo. Ahora estate quieto, no hagas nada” (demostración gestual) <p>En pacientes con movilidad de miembros limitada se pueden utilizar objetos que involucran actividad oromotora (ej: cuchara). Ponga el objeto enfrente de la boca del paciente sin tocarle y adminístrele las siguientes series de órdenes alternas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. “Muéstrame como utilizas (nombre del objeto)” 2. “Voy a mostrarte el/la (nombre del objeto) de nuevo. No te muevas, estate quieto” 3. “Muéstrame como utilizas (nombre del objeto)” 4. “Voy a mostrarte el/la (nombre del objeto) de nuevo. No te muevas, estate quieto” 	<p>Se observan al menos dos automatismos motores durante la sesión y cada episodio puede ser claramente diferenciado de una respuesta refleja.</p> <p>Ela paciente hace el gesto (ej: saluda) en los intentos 2 y 4 (independientemente de los intentos 1 y 3.)</p> <p>El paciente hace el patrón de movimiento oral (ej: abre la boca cuando le llevas la cuchara a la boca) en los intentos 2 y 4 (independientemente de los intentos 1 y 3).</p>

4	Manipulación de objetos	Coloque una pelota de tenis en el dorso de la mano del paciente y hágala rodar hacia los dedos índice y pulgar sin tocar la palma ni los dedos. Mientras mueve la pelota pida al paciente que: “coja la pelota”. Repetir el procedimiento arriba indicado 4 veces.	El paciente debe en al menos 3 de los 4 intentos administrados: 1. Girar la muñeca y extender los dedos mientras le pasamos el objeto hacia los dedos. Y 2. Sostener el objeto durante al menos 5 segundos sin que intervenga un reflejo de prensión o un incremento del tono flexor de los dedos.
3	Localización del estímulos dolorosos	Extienda las cuatro extremidades del paciente. Ejercer presión (por ejemplo mediante un pellizco) durante 5 segundos en el dedo de una mano o de un pie (utilice la mejor extremidad de cada lado de su cuerpo). Administre dos intentos en cada lado para alcanzar un total de 4 intentos.	El miembro no estimulado debe localizar y contactar con la parte del cuerpo estimulada en al menos 2 de los 4 intentos administrados.
2	Retirada flexora	Extienda las 4 extremidades del paciente. Aplique una fuerte presión en la base de las uñas de cada extremidad (ej: presionar con un lápiz en la cutícula de la uña). Administre un intento en cada extremidad.	Existe una flexión aislada de al menos una extremidad. La extremidad debe retirarse del punto de estimulación. Si la calidad de la respuesta no es suficiente, el ensayo puede repetirse.
1	Postura anómala	Igual al anterior	Flexión lenta o estereotipada o extensión de los miembros superiores y/o inferiores inmediatamente después de aplicar el estímulo.
0	No hay respuesta/Flacidez	Igual al anterior	No hay un movimiento visible después de la aplicación del estímulo doloroso secundario a hipertonía o a un tono muscular flácido.

FUNCIÓN OROMOTORA – VERBAL			
Valor	Item	Método	Respuesta
3	Verbalización inteligible	<p>1. Dígale al paciente: “Me gustaría oírle la voz”. A continuación, estimúlele seleccionando 1 de las 3 opciones Auditivas y 1 de las 3 opciones Visuales.</p> <p>2. Deben administrarse un máximo de 3 intentos para cada opción elegida de la escala Auditiva y Visual. Cada opción debe separarse en intervalos de al menos 15 segundos.</p> <p>Auditiva:</p> <p>a) ¿Cómo te llamas? b) ¿Cómo estás hoy? c) ¿Dónde vives?</p> <p>Visual:</p> <p>a. ¿Cómo le llamarías a esto? (mantener un objeto a la izquierda y derecha del campo visual del paciente durante 10 segundos).</p> <p>b. ¿Cuántos dedos te estoy enseñando? (mantener 1 dedo en frente de la derecha y de la izquierda del campo visual del paciente durante 10 segundos).</p> <p>c. ¿Qué parte de mi cuerpo es esta? (señalar la nariz colocándonos en el campo intermedio del paciente)</p>	<p>Se deben cumplir cada uno de los siguientes criterios:</p> <p>1. Cada una de las verbalizaciones debe al menos consistir en una C-V-C (Consonante – Vocal – Consonante). (ej: PA: no sería válido; PAN: sí es válido). Asegúrese que los objetos elegidos tienen dicha secuencia.</p> <p>Y</p> <p>2. Se deben registrar al menos dos palabras diferentes para evitar que un sonido o una pseudopalabra sea tomada como una palabra. Las palabras no tienen que hacer referencia al contexto/entorno pero deben ser completamente inteligibles.</p> <p>Y</p> <p>3. Las palabras tanto escritas como mediante tablero de comunicación son aceptadas.</p> <p>Cualquier verbalización que ocurra espontáneamente en cualquier otro momento fuera de la valoración pero fuera adecuada recibiría la puntuación de 3.</p>
2	Movimientos orales / vocalización	Observe los movimientos orales no reflejos, y las vocalizaciones espontáneas o no que ocurran durante la administración de una orden (ver PROTOCOLO DE ÓRDENES)	Aparece al menos un movimiento oral no reflejo y/o una vocalización ocurre espontánea o ante estimulación.
1	Movimientos orales reflejos	Colocar un depresor entre los dientes y/o labios del paciente.	Aparece cierre mandibular o movimientos de succión o masticación.
0	No hay respuesta	Igual al anterior	No hay respuesta a nada de lo anterior.

COMUNICACIÓN (Sin no hay evidencia de la existencia de comprensión verbal reproducible o comunicación espontánea, esta función no se evalúa)			
Punt.	Item	Método	Respuesta
2	Funcional: Adecuada	Administre las 6 preguntas del protocolo de comunicación. El examinador puede utilizar las pruebas visuales o auditivas o ambas si es apropiado.	Respuestas claras y certeras en las 6 pruebas visuales o auditivas.
1	No funcional: Intencional	Igual al anterior.	Una respuesta comunicativa claramente discernible dentro de los 10 segundos siguiente a la administración de al menos 2 de las 6 preguntas del protocolo (independientemente de ser acertadas). El examinador debe asegurarse que la respuesta ocurre preferentemente ante estímulos auditivos específicos (ej: preguntas) y no ante estímulos auditivos no-específicos (ej: palmadas).
0	No hay respuesta	Igual a lo anterior.	No hay respuestas comunicativas verbales o no verbales en ningún momento.

PROTOCOLO DE COMUNICACIÓN	
Orientación situacional	
Visuales	Auditivas
¿Me estoy tocando la oreja? (sin tocarte la oreja).	¿Estoy dando palmadas? Sin dar palmadas
¿Me estoy tocando la nariz? (tocándote la nariz).	¿Estoy dando palmadas? Palmeando
¿Me estoy tocando la nariz? (tocándote la nariz).	¿Estoy dando palmadas? Palmeando
¿Me estoy tocando la oreja? (sin tocarte la oreja).	¿Estoy dando palmadas? Sin dar palmadas
¿Me estoy tocando la nariz? (sin tocarme la nariz).	¿Estoy dando palmadas? Palmeando
¿Me estoy tocando la oreja? (tocándote la oreja)	¿Estoy dando palmadas? Sin dar palmadas

PROTOCOLO DE FACILITACION DEL NIVEL DE ALERTA
GUIA DE ADMINISTRACION
<ol style="list-style-type: none"> 1) El objetivo de esta intervención es prolongar al máximo el periodo de tiempo en el que el paciente esta alerta (ej: tiempo en que mantiene los ojos abiertos) 2) El protocolo se administra en cualquier momento en que se observe que el paciente: <ul style="list-style-type: none"> - Mantiene los ojos cerrados Y/O - Deja de atender a órdenes por un periodo de al menos un minuto 3) El protocolo vuelve a administrarse cuando el paciente <ul style="list-style-type: none"> - Vuelve a cerrar los ojos Y/O - Las respuestas conductuales cesan aún cuando mantiene los ojos abiertos
INTERVENCION
<p>Presión Profunda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estimular mediante presión profunda aplicada de forma unilateral sobre la cara, cuello, hombro, brazo, mano, pecho, espalda, piernas y pies. Pellizcar la masa muscular tres o cuatro veces. El procedimiento debe aplicarse secuencialmente desde la cara hasta los pies. El examinador debe asegurarse que no existen lesiones locales (fracturas, contusiones, úlceras) o complicaciones sistémicas (ej: calcificaciones) previo a la intervención 2) Continuar el mismo procedimiento del punto 1) en el lado contralateral

NIVEL DE ALERTA			
Punt.	Item	Método	Respuesta
3	Alerta y atento	Observar la consistencia ante órdenes verbales o gestuales.	No hay más de 3 ocasiones en las que el paciente falla o no es capaz de responder a una orden verbal.
2	Apertura ocular espontánea	Observar la apertura ocular.	Los ojos permanecen abiertos espontáneamente durante el examen sin estimulación.
1	Apertura ocular con estimulación	Lo mismo que arriba.	Precisa estímulo táctil, doloroso, presión al menos una vez durante el examen para conseguir que el paciente tenga abiertos los ojos.
0	No hay respuesta	Ver arriba.	No hay apertura ocular.

Del estado vegetativo al estado de vigilia sin respuesta: una revisión histórica

Enrique Noé-Sebastián, Belén Moliner-Muñoz, Myrtha O'Valle-Rodríguez, Raquel Balmaseda-Serrano, Carolina Colomer-Font, M. Dolores Navarro-Pérez, Joan Ferri-Campos

Servicio de Neurorrehabilitación.
Hospitales NISA Valencia al Mar
y Sevilla-Aljarafe. Fundación
Hospitales NISA. Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. Enrique Noé Sebastián.
Servicio de Neurorrehabilitación.
Hospital NISA Valencia al Mar.
Río Tajo, s/n. E-46001 Valencia.

E-mail:

enoe@comv.es

Aceptado tras revisión externa:

16.07.12.

Cómo citar este artículo:

Noé-Sebastián E, Moliner-Muñoz B,
O'Valle-Rodríguez M, Balmaseda-
Serrano R, Colomer-Font C, Navarro-
Pérez MD, et al. Del estado
vegetativo al estado de vigilia sin
respuesta: una revisión histórica.
Rev Neurol 2012; 55: 306-13.

© 2012 Revista de Neurología

Introducción. A lo largo de estas últimas décadas, la terminología, las técnicas diagnósticas y el tratamiento de los pacientes con niveles alterados de la conciencia han variado de forma considerable. A su vez, el porcentaje de pacientes en esta situación clínica se ha incrementado notablemente.

Objetivo. Se presenta una revisión histórica de los diferentes términos que la literatura médica ha utilizado para la descripción de los pacientes con estados alterados de conciencia. El artículo incluye además los diferentes criterios diagnósticos empleados por los grupos de estudio que han centrado su interés en esta población.

Desarrollo. Semiológicamente, el concepto de 'estado vegetativo' acuñado en los años setenta se ha transformado y se ha sustituido por términos con una connotación menos negativa, como el de 'síndrome de vigilia sin respuesta'. Paralelamente, han surgido nuevas categorías clínicas (estado de mínima conciencia o de mínima conciencia plus) al reconocerse la existencia de pacientes con bajo nivel de conciencia pero con signos congruentes de interacción con el entorno a través de conductas inequívocamente voluntarias ante órdenes o gestos.

Conclusión. El espectro semiológico de los pacientes con niveles alterados de conciencia refleja la heterogeneidad clínica y neuropatológica de estos estados. La tendencia actual es la de hacer una descripción clínica del estado, añadiendo la etiología y la fecha del evento que causó el cuadro clínico. Este artículo se centra en el contexto de un esfuerzo de la comunidad científica por hacer presente las necesidades de esta creciente población.

Palabras clave. Conciencia. Estado de mínima conciencia. Estado de vigilia sin respuesta. Estado vegetativo. Historia.

'Je' est un autre.
J.N. Arthur Rimbaud

Era anterior a 1972: un puzzle nosológico

Aunque ya desde la medicina de los pueblos primitivos existen referencias, casi siempre en clave mágicorreligiosa, a los estados alterados de la conciencia, no es hasta finales del siglo XIX cuando disponemos de la primera referencia a estos estados en la literatura médica [1,2]. En 1899 Rosenblath describió en *Deutsche Archiv für klinische Medizin* el estado 'entre dormida y despierta' (*asleep and awake*) en el que se mantuvo, ocho meses antes de fallecer, una joven acróbata tras sufrir un traumatismo [3]. Unos pocos años antes, en 1890 William James había definido el término 'consciencia' (*consciousness*), en relación con el concepto que en castellano tenemos de 'ser consciente', entendido como el grado de percepción que cada uno tiene de uno mismo y del entorno (*awareness of the self and the environment*). Desde finales del siglo XIX hasta prácticamente la segunda mitad del siglo XX, apenas existen descrip-

ciones clínicas de estos estados alterados de la conciencia, y entre las existentes es patente una falta de acuerdo en la nomenclatura o en la semiología. En 1940, Ernst Kretschmer [4] y, posteriormente, Franz Gerstenbrand [5] acuñaron el término de 'síndrome apático' (del alemán, *das Apallisch*) para describir el estado de dos pacientes con períodos de vigilia, pero sin aparente contenido consciente. La descripción inicial de Kretschmer incluía a dos pacientes con una afectación cortical masiva (uno por un disparo y otro por una panencefalitis subaguda), por lo que este autor hipotetizó acertadamente que estos estados podrían ser el resultado de una pérdida masiva de la funcionalidad cortical (ausencia de neocorteza o de *pallium*) con preservación de la funcionalidad del tronco cerebral. Nueve años después, en 1949, el italiano Giuseppe Moruzzi, junto con el estadounidense Horace Magoun, confirmarían la observación de Kretschmer con el descubrimiento de la formación reticular del tronco cerebral y su papel fundamental en la regulación del nivel de alerta [6]. El término 'síndrome apático' ha seguido empleándose hasta la fecha en la literatura europea, incluyendo además diversas variantes clínicas bajo

el epígrafe ‘síndrome dispálico o apálico incompleto’ (*dyspallyc or incomplete apallic syndrome*), que refleja la heterogeneidad clínica tan característica de esta población [7].

En 1941, un año después del artículo de Kretschmer, Hugh Cairns introdujo el término ‘mutismo acinético’ (*akinetic mutism*) para describir el estado de una joven que ‘se mostraba despierta, pero presentaba una marcada ausencia de movimientos y de lenguaje’ [8]. Neuropatológicamente, el caso descrito por Cairns correspondía a un craneofaringioma del tercer ventrículo, si bien posteriormente se describieron casos similares con afectación predominante cortical frontomesial. En esta misma línea, a finales de los años cuarenta, Duensing acuñó el término ‘síndrome anoético’ (*anoetic syndrome*) para describir a una serie de pacientes con lesiones frontales que presentaban signos de vigilia, pero con una ausencia completa de comunicación [9]. De esa misma época es el término ‘coma prolongado’ o estado de ‘inconsciencia prolongada’ (del francés, *coma prolongé*), definido por Le Beau para un grupo de pacientes que varios meses después de una lesión cerebral mostraban una ausencia completa de respuestas voluntarias [10]. De todos estos términos, el único que se mantiene hoy en día es el de ‘mutismo acinético’, aunque actualmente se encuadra como una subcategoría de los pacientes en ‘estado de mínima conciencia’ –*minimally conscious state* (MCS)–, como luego veremos.

A partir de 1952, fecha en la que Bjørn Ibsen universaliza el uso de la ventilación asistida [11], comienza a aumentar el número de pacientes en estados prolongados de alteración de la conciencia. A partir de esta fecha, el concepto cardiocéntrico de muerte (entendido como el cese irreversible de la actividad cardiorrespiratoria) pasa a hacerse neurocéntrico (cese de la actividad cerebral). En 1956, Sabina J. Strich acuñó el término de ‘demencia posttraumática’ (*severe traumatic dementia*) para describir a cinco pacientes que varios meses después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) presentaban una ‘extrema indiferencia al entorno a pesar de que yacían despiertos la mayor parte del tiempo’ [12]. Neuropatológicamente, Strich destacó la similitud entre la grave degeneración de la sustancia blanca que presentaban todos sus casos y la descrita por Rosenblath en 1899, y fue el primero en recalcar la importancia del ‘daño axonal’ en estos casos. Entre los años cincuenta y sesenta aparecieron en la literatura una gran variedad de nombres para describir estos casos, entre los que destacan: ‘estados crónicos de alteración de la conciencia’ (*chronic consciousness disturbances*), ‘coma vigil’ (del francés,

coma vigilant), ‘hipersomnia prolongada o continua’ (del francés, *hypersomnies continues ou prolongées*), ‘estupor hipertónico poscomatoso’ (del francés, *stupéur hypertonique postcomateuse*), ‘coma persistente’ (*persistent coma*) o ‘estado prolongado de ausencia de respuesta’ (*prolonged disorder of responsiveness*), entre otros. De todos ellos, el término ‘coma vigil’ se ha empleado frecuentemente en nuestro medio, aunque su origen se remonta a la descripción en la literatura francesa de varios casos con afectación neurológica en el contexto de cuadros graves de tífus o fiebre tifoidea [13].

En 1961, Arnaud empleó por primera vez el término ‘vida vegetativa’ (del francés, *vie végétative*) aplicado a este estado clínico, para describir una serie de casos ‘entre la vida y la muerte’ tras un TCE [14]. Posteriormente, en 1971, Matti Vapalahti y Henri Troupp emplearon el término ‘supervivencia vegetativa’ (*vegetative survival*) en una serie de casos tras un TCE grave. No obstante, dichos autores no realizaron una descripción clínica de las características de este estado [15], por lo que su aportación pasó prácticamente desapercibida hasta el año siguiente, en que Bryan Jennett y Fred Plum universalizaron el término ‘estado vegetativo’.

1972: nacimiento del término ‘estado vegetativo’

El panorama de la era anterior a 1972 puede caracterizarse por tres aspectos: por un lado, por una total ausencia de lenguaje común entre la comunidad científica; en segundo lugar, por una amplia diversidad de opiniones respecto al sustrato neuropatológico de estas entidades y, finalmente, por una falta de consenso respecto a los métodos para evaluar, clasificar y valorar el pronóstico de estos pacientes. En estas circunstancias, en 1972 Jennett y Plum publican en la revista *The Lancet* su artículo de referencia titulado ‘*Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name*’ [16]. El término ‘vegetativo’ fue elegido por los autores por su carácter descriptivo, desprovisto de los tecnicismos propios del lenguaje clínico y sin ninguna referencia a un sustrato neuropatológico concreto. Con la elección de ‘vegetativo’, los autores hacían referencia a la preservación de ciertas funciones del sistema nervioso vegetativo (ritmo de sueño-vigilia, digestión, respiración, termorregulación, etc.) y además recuperaban el término elegido en 1880 por Marie-François Bichat en su división del sistema nervioso en ‘animal y vegetal’. Además, la descripción clínica era acorde con la definición de *vegetati-*

ve del *Oxford English Dictionary*, entendido como 'cuerpo orgánico capaz de crecer y desarrollarse, pero desprovisto de sensaciones y pensamientos', y del término 'vegetar' (*to vegetate*) como 'vivir una mera vida física desprovista de actividad intelectual e interacción social'.

La descripción inicial de este estado se hallaba en consonancia con las bases clínicas y neurofisiológicas de la conciencia que Plum y Jerome B. Posner habían publicado unos años antes, en 1966, concretamente con la descripción de sus dos componentes principales: el nivel de alerta o 'estar consciente' (*arousal* o *wakefulness*) y el contenido de la conciencia o 'ser consciente' (*awareness*) [17]. En este sentido, la descripción de Jennett y Plum incluía a pacientes que «estaban» conscientes pero que no «eran» conscientes, en referencia a pacientes con largos períodos de alerta, pero con una total ausencia de funcionamiento de la mente, tanto en la recepción e integración de información como en la realización de conductas dirigidas. La larga lista de términos anteriores fue descartada por los autores por distintos motivos, pero quizá la razón de más peso que justifique la amplia aceptación del término 'estado vegetativo' entre la comunidad médica es que pasó a formar parte de una de las categorías de la escala de resultados de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale*) propuesta por Bryan Jennett y Michael Bond en 1975 [18] y que habitualmente se emplea como escala de medición de resultados funcionales en esta población.

Además de la definición del término, Jennett y Plum aportaron en su artículo tres aspectos clave que a día de hoy se mantienen vigentes: la heterogeneidad clínica y neuropatológica de estos casos; la dificultad pronóstica (patente al elegir el adjetivo 'persistente' como categoría diagnóstica que definía una 'situación presente sin valor pronóstico') y la base clínica del diagnóstico, fundamentada en una precisa exploración de cualquier signo, respuesta o conducta del enfermo a pie de cama.

Era posterior a 1972: en busca de consenso

Diez años después del artículo de Jennett y Plum, en Estados Unidos, la Comisión Presidencial para el Estudio de los Problemas Éticos en Medicina y en la Investigación Biomédica y de la Conducta es la primera institución internacional en reconocer la existencia de esta nueva realidad clínica como una forma de inconsciencia permanente [19]. En 1989, dos asociaciones –la Academia Americana de Neurología (AAN) y la Asociación Médica Mundial (AMM)–

se posicionan al respecto [20,21]. La AAN, en su comunicado inicial, aporta tres aspectos de interés: en primer lugar, especifica los aspectos clínicos diagnósticos de los pacientes en estado vegetativo (apertura ocular, ritmo de sueño-vigilia, ausencia de autoconciencia o interacción con el entorno, etc.); en segundo lugar, sugiere que dichos cambios se deben a un normal funcionamiento del tronco cerebral con una pérdida del funcionamiento cortical, y, en tercer lugar, sugiere como buena praxis médica mantener la nutrición-hidratación mientras el pronóstico sea incierto. Aunque la AAN no emitió límites temporales precisos, el comunicado de la AMM emitido ese mismo año ya definió el término 'estado vegetativo persistente' como un estado de pérdida de conciencia crónica, prolongada durante al menos 12 meses. Una idea de la falta de consenso de la época es que un año más tarde el Consejo para Asuntos Científicos y el Consejo para Asuntos Éticos y Judiciales de la Asociación Médica Americana propuso sus criterios clínicos de 'estado vegetativo persistente' [22] exigiendo tan sólo la ausencia de respuestas conscientes durante 'unas pocas semanas' de duración. Finalmente, en 1993 el Comité para Asuntos Éticos de la Asociación Americana de Neurología emitió sus criterios clínicos, sin pronunciarse sobre la 'persistencia', 'permanencia' o 'irreversibilidad' de este estado [23].

En 1994, *The New England Journal of Medicine* publicó en un doble número uno de los documentos de referencia para los profesionales que se dedican a la atención y tratamiento de estos enfermos. El documento recogía las conclusiones de un grupo especial de trabajo constituido en 1991, autodenominado Multi-Society Task Force (MSTF), que incluía cinco grandes asociaciones médicas estadounidenses (la ANN, la Asociación de Neurología, la Asociación de Neurocirugía, la Academia de Pediatría y la Sociedad de Neurología Pediátrica) [24,25]. De acuerdo con el MSTF, el estado vegetativo podría definirse como un estado de arreactividad completa de uno mismo y del entorno, acompañado de una preservación completa o parcial del ritmo de sueño-vigilia y de las funciones troncocefálicas e hipotalámicas. Para acabar con la confusión previa, los expertos del MSTF mantuvieron el término 'persistente' como criterio diagnóstico para aquellos estados que se prolongaban hasta tres meses después de una lesión hipoxicoisquémica, metabólica y congénita, y hasta 12 meses después de un traumatismo. Transcurrido ese tiempo, el MSTF propuso por primera vez el temido adjetivo con connotaciones pronósticas de 'permanente', aceptado posteriormente por la AAN como propio [26].

Lamentablemente, la sigla de los estados 'persistente' y 'permanente' era similar (PVS), lo que ha dado lugar a múltiples confusiones terminológicas que han perdurado hasta la fecha (Tabla I).

Aunque gran parte de los criterios diagnósticos del MSTF se mantienen hasta la fecha, los datos referentes al pronóstico han sido duramente criticados por estar basados en estudios de muestras pequeñas, en su gran mayoría de carácter retrospectivo, con escaso seguimiento más allá de los 12 primeros meses de evolución, con medidas carentes de intervalo de confianza y en los que se incluían pacientes con mal pronóstico de supervivencia y discapacidad por la tradicional actitud terapéutica nihilista sobre esta población que dominaba la práctica médica durante la segunda mitad del siglo xx.

En paralelo al trabajo desarrollado por el MSTF, en 1995 el Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del Congreso Americano de Medicina Rehabilitadora (American Congress of Rehabilitation Medicine), publicó su posición al respecto del diagnóstico de estos estados [27]. Entre las conclusiones más relevantes de este estudio destaca su sugerencia de eliminar los calificativos de 'persistente' y 'permanente', por su connotación pronóstica negativa; eliminar la sigla PVS, por su significado confuso, y sencillamente emitir en estos casos el diagnóstico de estado vegetativo acompañado de su etiología y duración. La segunda de las novedades propuestas por este grupo fue la descripción inicial de un subgrupo de pacientes con respuestas inconsistentes, pero indicativas de la existencia de una interacción comprensiva con el entorno. Para denominar a este nuevo grupo de pacientes con capacidad para interactuar con el entorno, bien de forma espontánea, bien al ser estimulados, se eligió el término de 'pacientes en estado de mínima respuesta' (*minimally responsive state*). Los pacientes en estado de mínima respuesta debían mostrar signos congruentes de interacción con el entorno a través de conductas inequívocamente voluntarias ante órdenes o gestos emitidos por un evaluador en una valoración reglada (Tabla II). Si bien en este documento no se hizo referencia a conductas concretas, sí se dejó constancia de la importancia de valorar la frecuencia y el contexto en que aparecía cada respuesta a la hora de juzgar su voluntariedad. Finalmente, el documento de consenso identificó el estado de 'mutismo acinético' como subcategoría dentro del grupo de pacientes en estado de mínima respuesta. Esos pacientes en mutismo acinético presentaban seguimiento visual y escasas, pero claras, respuestas verbales y motoras tanto espontáneas como a la orden.

Tabla I. Criterios del Multi-Society Task Force (1994).

Definición

El estado vegetativo es una situación de ausencia completa de conciencia de uno mismo y del entorno que se ve acompañada de ciclos de sueño-vigilia con una preservación parcial o completa de las funciones hipotalámicas y las funciones autonómicas troncoencefálicas

Criterios

1. No existe evidencia de conciencia de uno mismo y del entorno. Incapacidad para interactuar con otras personas
2. No existe evidencia de conductas voluntarias o dirigidas que puedan reproducirse de forma sostenida ante estímulos visuales, auditivos, táctiles o dolorosos
3. No existe comprensión ni emisión de lenguaje
4. Ciclos intermitentes de sueño-vigilia
5. Preservación suficiente de las funciones hipotalámicas y autonómicas que permiten la supervivencia. Incontinencia doble (vesical e intestinal)
6. Reflejos medulares y de tronco preservados de forma variable (pupilar, oculocefálico, corneal, vestibulo-ocular y nauseoso)

Duración

Pueden considerarse 'permanentes' aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga más de 3 meses si la etiología es hipoxicoisquémica, metabólica y congénita, y más de 12 meses en los casos de etiología postraumática

Ante la rivalidad surgida entre ambos grupos, un nuevo grupo de trabajo reunido entre 1995 y 1996 en Aspen (Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup) trató de unificar bajo un mismo criterio las discrepancias surgidas tanto en aspectos diagnósticos como pronósticos entre el MSTF y el Congreso Americano de Medicina Rehabilitadora [28]. El grupo de Aspen incluyó a representantes de distintas especialidades, entre las que destacaban neurología, neurocirugía, neuropsicología, medicina física y rehabilitación, enfermería y bioética. El grupo de Aspen aceptó como propios los criterios de estado vegetativo del MSTF y ratificó inicialmente el período de tres (casos no traumáticos) y 12 meses (casos traumáticos) como críticos a efectos de recuperación de la conciencia y un período crítico de seis meses a efectos pronósticos en términos de discapacidad [28]. Posteriormente, centró su atención en el subgrupo de pacientes en estado de mínima respuesta, con el objetivo de definir de forma más precisa los criterios diagnósticos de esta nueva entidad clínica. El grupo de Aspen propuso sustituir el nombre de 'estado de mínima respuesta' por el de MCS, con el objeto de resaltar la voluntariedad de las respuestas elicítadas, y definió los primeros criterios clínicos de esta entidad así como las herramientas diagnósticas, entre las que se encontraba la *Coma Recovery Scale*, propuesta por Giacino et al en 1991 [29]. Los criterios de Aspen fueron asumidos por la

Tabla II. Revisión de los diferentes criterios aplicados a los estados de mínima respuesta y de mínima conciencia.**Criterios de estado de mínima respuesta del Congreso Americano de Medicina Física y Rehabilitación (1995)**

Existe una respuesta o una conducta congruente ante una orden, pregunta, gesto o estímulo del entorno

La respuesta es inequívocamente congruente con el estímulo ofrecido; o bien, si existen dudas sobre la voluntariedad o congruencia de las respuestas, debe existir evidencia de que dichas respuestas ocurren significativamente menos frecuentemente cuando las órdenes, preguntas o gestos asociados a dichas respuestas no se presentan

Además, la respuesta se observa en al menos una ocasión durante una valoración formal

Criterios de estado de mínima conciencia del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup (1995)

Responde a órdenes simples

Manipula objetos

Respuestas verbales o no verbales de afirmación/negación (sí/no)

Verbalización inteligible

Movimientos estereotipados (p. ej., parpadeo, sonrisa, etc.) que ocurren de forma congruente con el estímulo aplicado y no pueden atribuirse a una respuesta refleja

Criterios de estado de mínima conciencia y de emergencia de dicho estado del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup (2002)

Estado de mínima conciencia:

Responde a órdenes simples

Respuestas verbales o no verbales (gestuales), independientemente de su grado de acierto

Verbalización inteligible

Conductas dirigidas a un fin incluyendo movimientos o respuestas afectivas congruentes con estímulos relevantes, entre las que se incluyen:

Risa o llanto apropiado ante estímulos relevantes visuales o verbales

Respuestas a preguntas de contenido lingüístico mediante gestos o vocalización

Alcance de objetos en la dirección y localización apropiada

Tocar o sostener objetos de manera adecuada de acuerdo con su forma y tamaño

Fijación visual sostenida o seguimiento ante estímulos móviles

Emergencia de estado de mínima conciencia:

Existe evidencia de comunicación funcional: respuesta adecuada (afirmación/negación) a seis de seis preguntas de orientación o relacionadas con la situación del paciente, en al menos dos evaluaciones consecutivas (las preguntas incluyen elementos como: '¿estás sentado?' o '¿estoy señalando el techo?')

Existe evidencia de un uso funcional de los objetos: uso generalmente apropiado de al menos dos elementos diferentes en dos evaluaciones consecutivas (ejemplo: llevarse un peine al pelo en un intento de peinarse o un bolígrafo hacia un papel en un intento de escribir)

Academia Americana de Medicina Física y Rehabilitación, la Asociación Americana de Cirugía Neurológica, el Congreso Americano de Medicina Rehabilitadora, la Asociación Americana de Daño Cerebral y la Sociedad de Neurología Pediátrica, y son recomendados como herramienta de formación por la AAN (Tabla II).

Las reuniones del grupo de Aspen se mantuvieron desde 1995 hasta 2003, y en ellas se matizaron algunos aspectos previamente emitidos por el grupo, como la recomendación de evitar el término 'persistente' y la recomendación de que sencillamente al diagnóstico de estado vegetativo se le acompañara de la etiología y el tiempo de evolución. Paralelamente, el grupo publicó en *Neurology* en el año 2002 los criterios definitivos del MCS [30]. De acuerdo con el consenso de 2002, los pacientes en este estado debían demostrar mínimos pero discernibles actos, conductas o respuestas, sugestivas de autoconciencia o conciencia del entorno, a través de respuestas comunicativas, emocionales, visuales o motoras (Tabla II). En el mismo documento, el grupo de Aspen propuso como criterios de emergencia de este estado la presencia de comunicación funcional interactiva verbal o no verbal, o la capacidad para el uso funcional de dos objetos diferentes. Para facilitar la tarea de valoración, Giacino et al revisaron en el año 2004 su escala y publicaron la *Coma Recovery Scale-Revised* [31], posteriormente validada a castellano [32] por nuestro grupo, y que, a día de hoy y según las últimas recomendaciones del Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del Congreso Americano de Medicina Rehabilitadora, es la escala de elección para la valoración de estos pacientes [33].

Europa y los estados alterados de conciencia

Al otro lado del Atlántico, la posición médica en este campo en toda Europa ha sido liderada por las instituciones anglosajonas y, en estos últimos años, por el Coma Science Group belga, con el Dr. Steven Laureys a la cabeza. En el año 1996, el Royal College of Physicians of London publicó sus criterios sobre estado vegetativo permanente. De acuerdo con estos criterios, el término 'estado vegetativo persistente' desaparecía de su definición y quedaba sustituido por el de 'estado vegetativo' o 'estado vegetativo continuo' en los casos de duración mayor de cuatro semanas, y se acuñaba el término 'permanente' en casos considerados de irreversibilidad (por consenso de criterios a los 12 meses después de un TCE y a los 6 meses después de otra causa) [34]. Paralelamente, la Asociación Médica Británica, a través de la International Working Party, publicó ese mismo año su propia guía y, aunque en sus criterios diagnósticos aceptaba los emitidos por el Royal College of Physicians, abogó por la eliminación de los términos 'persistente' y 'permanente' por tender a la confusión entre diagnóstico y pronóstico [35].

En el año 2003 el Royal College of Physicians of London actualizó sus criterios diagnósticos (Tabla III) [36], incluyendo de nuevo el término 'estado vegetativo persistente' como todo aquel estado vegetativo que perdurase más de cuatro semanas y 'permanente' para aquellos casos en los que dicha situación perdurase más de seis meses (en los casos de lesiones no traumáticas) o 12 meses (en el caso de lesiones traumáticas), con la advertencia de la falta de evidencia científica para establecer criterios de irreversibilidad en estos casos tomando en consideración los mismos problemas metodológicos por los que se criticaron los resultados del MSTF.

El siglo XXI frente a los estados alterados de conciencia

En estos últimos años aún ha habido tiempo para al menos un par de controversias semiológicas. El Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia publicó en 2003 una extensa guía para el diagnóstico y manejo terapéutico de pacientes con trastornos del nivel de conciencia. En ella recomendaba el uso del término 'estado postcomatoso sin respuesta' (*post-coma unresponsiveness*) [37]. El término no ha llegado a universalizarse por la reticencia a emplear las palabras 'sin respuesta', dado que muchos pacientes en estado vegetativo sí muestran respuestas, aunque éstas tengan su origen a nivel subcortical sin ninguna integración con regiones corticales (retirada, respuestas fisiológicas generalizadas a estímulos dolorosos, respuestas reflejas a estímulos externos, etc.).

En un intento por encontrar un término descriptivo y neutro para describir a estos pacientes, el European Task Force on Disorders of Consciousness ha propuesto 'síndrome de vigilia sin respuesta' (*unresponsive wakefulness syndrome*) [38,39]. El término 'vigilia', en este caso, hace referencia a la presencia de apertura ocular, espontánea o inducida, que jamás existe en casos de coma; el término 'síndrome' –a diferencia del término 'estado'– hace referencia a que se debe evaluar una serie de signos clínicos que conforman un cuadro clínico específico y el término 'sin respuesta' alude a la única presencia de respuestas reflejas con ausencia de respuestas a la orden. Sólo los próximos años nos dirán el grado de aceptación de este nuevo término entre los profesionales dedicados a estos enfermos. Únicamente a modo de ejemplo, algunas voces reclaman ya sustituir *unresponsive* por *low-responsive wakefulness syndrome*, al resultar demasiado categórico [40], mientras que otros detractores consi-

Tabla III. Criterios del Royal College of Physicians of London (2003).

Condiciones previas

- Debe determinarse en la medida de lo posible la causa que condiciona la situación clínica (daño cerebral agudo, degenerativo, metabólico, infeccioso, etc.)
- Debe excluirse el posible efecto de agentes sedantes, anestésicos o bloqueantes neuromusculares. Algunos fármacos pueden haber sido la causa del cuadro (especialmente en casos de anoxia-hipoxia), pero su efecto continuo se debe haber excluido por el paso del tiempo o mediante pruebas de laboratorio
- Deben excluirse posibles causas de origen metabólico. Por supuesto, es posible que existan alteraciones metabólicas en el curso de este estado, pero no deben ser la causa de él
- Debe excluirse cualquier causa estructural mediante pruebas de neuroimagen

Criterios clínicos imprescindibles

- No existe evidencia de conciencia de uno mismo y del entorno en ningún momento. No existen respuestas voluntarias o conscientes a estímulos visuales, auditivos, táctiles o dolorosos. No existe comprensión ni emisión de lenguaje

Criterios clínicos posibles

- Ciclos de ojos cerrados y abiertos que simulan ritmo de sueño y vigilia
- Suficiente preservación de las funciones hipotalámicas y troncoencefálicas para mantener la respiración y la circulación

Otros signos clínicos

- Compatibles:* parpadeo espontáneo y preservación de los reflejos pupilar y corneal y oculoestibular. Movimientos de masticación, deglución, rechinar de dientes; movimientos faciales o apendiculares sin propósito (llanto, sonrisa, muecas, presión, retirada flexora...). El dolor puede provocar respuestas en flexión o extensión, muecas faciales, cambios respiratorios, etc. Pueden aparecer ocasionales movimientos de la cabeza y de los ojos hacia el sonido o el movimiento, pero siempre sin un propósito claro
- Atípicos:* seguimiento visual por más de una fracción de segundo, fijar un estímulo, reflejo de amenaza. Emisión de alguna palabra inapropiada
- Incompatibles:* signos o actos de percepción e interacción voluntaria con el entorno y cualquier canal comunicativo

Duración

- Puede considerarse 'persistente' si dicho estado se proroga por más de cuatro semanas, y 'permanente' en aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga más de 6 meses si la etiología es hipoxicoisquémica, metabólica o congénita, y más de 12 meses en los casos de etiología postraumática

deran el término demasiado confuso. Lo que sí parece unánimemente aceptado, sobre todo porque hoy en día se han descrito casos de recuperación tardía, es que el uso del término 'permanente' en el sentido pronóstico acuñado por gran parte de las instituciones anteriormente mencionadas no parece actualmente adecuado. Paralelamente, en un último intento por clarificar los estados alterados de conciencia, el Coma Science Group aboga por dividir a los pacientes con MCS en dos categorías en función de su nivel de respuesta. Esta división incluiría pacientes en estado MCS– (que mostrarían respuestas no reflejas de bajo nivel como segui-

miento visual, localización del dolor, respuestas emocionales consistentes...) y pacientes en estado MCS+ (que mostrarían respuestas conductuales de alto nivel como respuesta a órdenes verbales, comunicación no funcional o verbalizaciones inteligibles, entre otras) [41].

Últimamente, la mayor aceptación entre la comunidad médica es seguir las recomendaciones del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup y el Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del Congreso Americano de Medicina Rehabilitadora, y acuñar el término 'estado vegetativo' sin adjetivos, añadiendo la etiología y la fecha del evento que causó el cuadro clínico. Aun así, todavía hay mucho camino por recorrer, tanto en el terreno del reconocimiento internacional de estos estados como en nuestro quehacer médico diario. El camino hacia un reconocimiento y una codificación uniforme de estos estados resulta de vital importancia para conocer la dimensión epidemiológica del problema al que nos enfrentamos, así como las necesidades tanto asistenciales como en términos de políticas sanitarias dirigidas a estos pacientes. En este sentido, aunque parezca que lo alcanzado es mucho, aun hoy la Organización Mundial de la Salud sólo reconoce en su Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) el término 'estado vegetativo persistente' (código diagnóstico: 40.3) [42] mientras que la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) cataloga los 'estados vegetativos' dentro del código b110, que hace referencia a las 'funciones de la conciencia', donde también se incluyen los estados estuporosos o el coma [43]. Sin embargo, hasta la fecha no existe un código para los 'estados de mínima conciencia', a pesar de que, como hemos visto, representan una realidad completamente diferente a la de los pacientes sin conexión con el entorno. De igual forma, Medline tampoco ofrece un encabezado de temas médicos (MeSH) para el MCS, y sólo incluye el de 'estado vegetativo persistente'. Además del reconocimiento internacional, y a efectos de nuestro trabajo diario, es necesario que todos aquellos que nos dedicamos al cuidado de los demás aprendamos a reconocer los signos clínicos, el tratamiento, los cuidados y el pronóstico de esta población, que, paradójicamente, al caracterizarse por tener alterado aquello que nos confiere nuestra condición más personal y humana, es tan susceptible de ser excluida de los sistemas tradicionales de atención al enfermo. Rimbaud nos lo recuerda en la frase que abre este artículo y que nos incita a reflexionar sobre la idea de que nuestra conciencia individual como seres

humanos ineludiblemente se extiende y abarca a los otros [44].

Bibliografía

- Muntané-Sánchez A. Estados alterados de conciencia asociados a la espiritualidad. *Rev Neurol* 2011; 52: 253-4.
- Valiente-Barroso C, García-García E. Aspectos neurológicos relativos a estados alterados de conciencia asociados a la espiritualidad. *Rev Neurol* 2010; 51: 226-36.
- Rosenblath W. Über einen bemerkenswerten Fall von Hirnsrs-hutterung. *Dtsch Arch Klin Med* 1899; 64: 406-20.
- Kretschmer E. Das apallische syndrom. *Z Gesante Neurol Psychiatr* 1940; 169: 576-9.
- Gerstenbrand F. Das traumatisch appallische syndrom. New York: Springer; 1967.
- Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 4: 455-73.
- Ingvar DH, Brun A. Das komplette apallische syndrom. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1972; 215: 219-39.
- Cairns H. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain* 1941; 64: 273-90.
- Duensing F. Das elektroenzephalogramm bei störungen der bewusstseinslage. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1949; 183: 71-115.
- Le Beau J, Funck-Brentano JL, Castaigne P. Le traitement des comas prolongés. *Presse Med* 1958; 66: 829-33.
- Ibsen B. Principles of treatment of respirators complications in poliomyelitis. *Ugeskr Laeger* 1953; 115: 1203-5.
- Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19: 163-85.
- Alajouanine T. Les altérations des états de conscience causées par les désordres neurologiques. *Acta Med Belgium* 1957; 2: 19-41.
- Arnaud M, Vigouroux R, Vigouroux M. États frontières entre la vie et la mort en neurologie. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1963; 6: 1-21.
- Vapalahti M, Troupp H. Prognosis for patients with severe brain injuries (vegetative survival). *BMJ* 1971; 4: 404-7.
- Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1: 734-7.
- Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia: F.A. Davis; 1966.
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480-4.
- Read WA. Second in a series: The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical Behavioral Research: 'The care of patients with permanent loss of consciousness'. *Health Law Vigil* 1982; 15: 11-3.
- American Academy of Neurology. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. *Neurology* 1989; 39: 125-6.
- World Medical Association. World Medical Association statement on persistent vegetative state. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/20archives/p11/index.html>. [25.06.2012].
- American Medical Association. Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA* 1990; 263: 426-30.
- American Neurological Association. Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. *Ann Neurol* 1993; 33: 386-90.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). *N Engl J Med* 1994; 330: 1572-9.
- The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994; 330: 1499-508.

26. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). *Neurology* 1995; 45: 1015-8.
27. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 205-9.
28. Giacino JT, Zasler N, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Filley CM. Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious state. *J Head Trauma Rehabil* 1997; 12: 79-89.
29. Giacino JT, Kezmarzky MA, DeLuca J, Cicerone KD. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 897-901.
30. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349-53.
31. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 2020-9.
32. Noé E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, García-Panach J, et al. Behavioral recovery in disorders of consciousness: a prospective study with the Spanish version of the Coma Recovery Scale-Revised. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 428-33.
33. Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, Rosenbaum AM, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 91: 1795-813.
34. Royal College of Physicians of London. The permanent vegetative state. Report by a working group convened by the Royal College of Physicians and endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges and their faculties of the United Kingdom. *J R Coll Physicians Lond* 1996; 30: 119-21.
35. Andrews K. International Working Party on the Management of the Vegetative State: summary report. *Brain Inj* 1996; 10: 797-806.
36. Royal College of Physicians of London. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med* 2003; 3: 249-54.
37. National Health and Medical Research Council. Australian Government. Post-coma unresponsiveness (vegetative state): a clinical framework for diagnosis. An information paper. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/hpr23.pdf. [25.06.2012].
38. Gosseries O, Bruno MA, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Soddu A, et al. Disorders of consciousness: what's in a name? *Neurorehabilitation* 2011; 28: 3-14.
39. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68.
40. Formisano R, Pistoia F, Sarà M. Disorders of consciousness: a taxonomy to be changed? *Brain Inj* 2011; 25: 638-9.
41. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012; 61: 478-91.
42. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10). URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/R40>. [25.06.2012].
43. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud (CIF). URL: <http://apps.who.int/classifications/icfbrowser/>. [25.06.2012].
44. Rimbaud A. *Ceuvres complètes*. Paris: La Pochothèque (Le Livre de Poche, coll.); 1999.

From the vegetative state to unresponsive wakefulness: a historical review

Introduction. Over the last few decades, the terminology, diagnostic techniques and treatment of patients with altered levels of consciousness have varied considerably. At the same time, the percentage of patients in this clinical situation has undergone a marked increase.

Aims. The purpose of this study is to present a historical review of the different terms that have been used in the medical literature to describe patients with altered states of consciousness. The article also includes the different diagnostic criteria utilised by research groups that have focused their attention on this population.

Development. The concept of 'vegetative state', a term coined back in the sixties, has since been transformed and replaced by other terms with a less negative connotation, such as 'unresponsive wakefulness syndrome'. In parallel, new clinical categories (minimally conscious state or minimally conscious plus) have appeared since it has been acknowledged that there are patients with a low level of consciousness but who nevertheless show signs that are consistent with interaction with the environment by means of unmistakably voluntary behaviours in response to orders or gestures.

Conclusions. The wide spectrum of signs and symptoms shown by patients with altered levels of consciousness reflects the clinical and neuropathological heterogeneity of these states. The current tendency is to describe the state clinically, adding the aetiology and the date of the event that caused the clinical picture. This article focuses on the context of an effort made by the scientific community to highlight the needs of this growing population.

Key words. Consciousness. History. Minimally conscious state. Unresponsive wakefulness state. Vegetative state.

LETTER TO THE EDITOR

The Spanish version of the coma recovery scale-revised: Events on a correct timeline

Joan Ferri¹, Enrique Noé¹, & Roberto Lloréns^{1,2}

¹Servicio de Neurorehabilitación y Daño Cerebral de los Hospitales NISA, Fundación Hospitales NISA, Valencia, Spain and ²Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

The assessment of the degree of consciousness has traditionally posed a challenge for clinicians. Different structured scales have been presented to quantify the severity of the disorder of consciousness. The Glasgow Coma Scale (GCS), the Disability Rating Scale (DRS), the Coma Recovery Scale, later revised (CRS-R) and the Loewenstein Communication Scale (LCS) [1] are good examples. However, the interpretation of the patients' reactions has been reported to be dependent on the variability of their behaviour and arousal level, but also on the examiner [2]. This sensitivity urges to minimize the factors that can lead to misinterpretation of the signals. In this regard, the use of assessment tools in native language may help clinicians to avoid mistakes derived from particularities of each language. In a recent paper, Tamashiro et al. [3] have presented a validation of a Spanish version of the CRS-R. The concurrent validity of the translated scale with the GCS and the DRS and its inter-rater reliability are presented. However, the authors stated that no Spanish version was available at the moment of publication, which is not true. A Spanish version of the CRS-R was published 2 years before by our group [4], in a prospective study with a cohort of patients who presented disorders of consciousness after severe brain injury. The scale was also used for assessing patients in vegetative state and minimally conscious state in a randomized placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a single daily dose of Zolpidem [5]. To create our version, the CRS-R was back-translated to Spanish and refined by four clinicians, who finally agreed on the definitive version. This version was, in fact, provided as a supplementary appendix to the article and is available for examination. A similar method has been used by our colleagues to create their version. We regret that a simple search in a scientific library engine (as PubMed.gov) before the elaboration of the second Spanish version of the CRS-R including the keywords 'coma recovery scale revised Spanish' would have displayed our paper, thus avoiding duplication of efforts. The variability of the patients' behaviour, the difficulties in detecting subtle

Table I. Comparison of the participants in both studies.

	Participants of the study by Noé et al. [4]	Participants of the study by Tamashiro et al. [3]
Age (years)	40.2 (16–64)	30.0 (18–62)
Chronicity (days)	118 (38–370)	146 (28–1154)
Gender (n, %)		
Males	22 (68.8%)	23 (65.7%)
Females	10 (31.3%)	12 (34.3%)
Aetiology (n, %)		
Traumatic brain injury	15 (46.9%)	24 (68.6%)
Stroke	12 (37.5%)	4 (11.4%)
Anoxia	5 (15.6%)	6 (17.1%)
Tumour	0 (0%)	1 (2.9%)
CRS-R	8.47 ± 7.74	9.31 ± 4.39
DRS	23.59 ± 2.45	23.20 ± 1.89

changes and to unambiguously interpret them could be better coped with more collaboration between groups. In this case, it could have led to a greater sample, which could have helped both groups to extract more reliable conclusions.

As a proof, we assessed the concurrent validity of the CRS-R, the GCS, the DRS and the LCS using the data derived from the initial assessment of our study. Interestingly, participants were very similar in both studies (Table I).

While all the participants in our study ($n=32$) were assessed with the CRS-R, the DRS and the LCS, only participants with traumatic brain injury ($n=15$) were assessed with the GCS. Replicating the procedures of the study by Tamashiro et al. [3], we estimated the Spearman correlations of the scores of the three scales collected from the participants in our study. Surprisingly, the correlation coefficient between our version of the CRS-R and the DRS ($r=-0.53$, $p<0.01$) was almost equal to their finding ($r=-0.54$, $p<0.01$). This tendency was also supported by the correlation with the LCS ($r=0.71$, $p<0.01$). However, we did not find significant correlation with the GCS. The limited sample of participants assessed with this scale and the lower sensitivity of the GCS to small changes could have led to this result [1]. This was evidenced by the fact that 12 participants (80%) had a score of three in this scale in the baseline.

Correspondence: Roberto Lloréns, Labhuman, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain. Tel: +34 96 387 75 18 (Ext. 67000). Fax: +34 96 387 95 10. E-mail: rllorrens@labhuman.com

In conclusion, we commend the authors for their work at validating their version of the scale, but we encourage them to better research previous work. This could have avoided not only the replication of work, which seems to be evidenced by the similar characteristics of both versions, but also the dilemma for Spanish-speaking clinicians of choosing one version or another.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

References

1. American Congress of Rehabilitation Medicine BI-ISIGDoCTF; Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, Rosenbaum AM, Hammond FM, Kalmar K, Pape TL, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2010;91:1795–1813.
2. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology* 2009;9:35.
3. Tamashiro M, Rivas ME, Ron M, Salierno F, Dalera M, Olmos L. A Spanish validation of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury* 2014;28:1744–1747.
4. Noe E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, Garcia-Panach J, Rivero S, Moliner B, Ferri J. Behavioral recovery in disorders of consciousness: A prospective study with the Spanish version of the Coma Recovery Scale-Revised. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2012;93:428–433 e12.
5. O'Valle M, Moliner B, Navarro MD, Balmaseda R, Colomer C, Ferri J, Noé E. Accepted Abstracts from the International Brain Injury Association's Ninth World Congress on Brain Injury. *Brain Injury* 2012;26:519.

10. RESULTADOS

10. RESULTADOS

Este apartado muestra un compendio de los resultados mostrados en el capítulo 9 de Publicaciones:

a. *“Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves”*. *Rev Neurol*. 2009 Jul 16-31;49 (2):58-63. L. de la Cueva, E. Noé, R. Sopena, D. López-Aznar, J. Ferri, C. Colomer, C. Martínez, P. Abreu, E. Uruburu, N. Lull, M. Robles, J. Chirivella.

1- Todos los pacientes presentaron alteración del metabolismo glicolítico cerebral en los estudios de neuroimagen funcional con FDG-PET. 53 pacientes (95%) en alguna de las áreas corticales analizadas y 47 pacientes (84%) en áreas subcorticales.

2- Las áreas más frecuentemente lesionadas fueron el tálamo (el 68% de pacientes el tálamo derecho y el 75% el tálamo izquierdo) y ambos lóbulos temporales (el 61% de pacientes el temporal derecho y el 64% el temporal izquierdo).

3- El grado de afectación del metabolismo cerebral total y cortical se correlacionó de forma estadísticamente significativa con las variables de intensidad del traumatismo sufrido, como la duración del coma, del período de APT y la escala de coma de Glasgow en el momento del ingreso ($p < 0,05$). Ninguna de las tres variables alcanzó una correlación estadísticamente significativa con el grado de lesión subcortical.

4- El metabolismo cerebral (cortical, subcortical y total) se asocia a la gravedad de la dependencia funcional, tanto al inicio como al final del programa rehabilitador, siendo el metabolismo cerebral total un predictor del mismo ($p < 0,01$)

5- Las correlaciones también fueron significativas entre las variables de los distintos test neuropsicológicos aplicados y los índices de

metabolismo cerebral. Globalmente, las correlaciones fueron más numerosas entre las variables del TAVEC y el WAIS-III valoradas al final del programa rehabilitador y el metabolismo cerebral, tanto cortical como subcortical.

b. Voxel-based analysis of fdg-pet of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. Brain Inj 2010;24(9):1098-107. Nuria Lull, Enrique Noé, Juan José Lull, Javier García-Panach, Javier Chirivella, Joan Ferri, Diego Lopez-Aznar, Pablo Sopena, Montse Robles.

6- Parece existir un gradiente de afectación del metabolismo talámico en función de la severidad del TCE siendo la mayor diferencia la detectada entre los controles sanos y el grupo EV y EMC (pacientes en Estado Vegetativo o Estado de Mínima Conciencia).

7- El mismo gradiente de afectación talámica puede observarse al comparar los grupos de pacientes de forma que a menor metabolismo talámico es esperable una mayor afectación neurológica y en consecuencia peor situación clínica.

c. A Voxel-based analysis of PDG-PET in traumatic brain injury: regional metabolism and relationship between the thalamus and cortical areas". Journal of Neurotrauma. 2011 Sep; 28(9):1707-17. García-Panach J, Lull N, Lull JJ, Ferri. J, Martinez P, Sopena C, Robles M, Chirivella J, Noé E

8- El mismo gradiente de afectación talámica previamente descrito parece encontrarse al comparar sujetos sanos con pacientes que han sufrido un TCE en otras estructuras como el precúneo o la corteza fronto-temporal

9- La única estructura que presentaba diferencias significativas en el metabolismo entre los distintos grupos de pacientes en función de la severidad del TCE fue el tálamo.

10- Las diferencias significativas en la activación del metabolismo cortical (fronto-temporal) aparecieron una vez los pacientes habían sido capaces de recuperar su nivel de conciencia concretamente en el momento de superar el periodo de amnesia post-traumática.

12- Existía una buena correlación entre el metabolismo talámico y el cortical en todos los grupos de pacientes, correlación que a su vez se asociaba a la gravedad de la situación neurológica.

d. Utilidad clínica de la versión en castellano del Mississippi Aphasia Screening Test (MASTsp): validación en pacientes con ictus. Neurología. 2012 May; 27(4):216-224. Romero M, Sánchez A, Marín C, Navarro MD, Ferri. J, Noé E.

13- Se ofrecen los datos del estudio normativo y puntos de corte de las variables del MASTsp estratificado de acuerdo a las dos variables que mostraron correlación significativa con las puntuaciones del mismo (la edad mostró una correlación significativa con las puntuaciones del MASTsp-T ($r = 0,26$; $p < 0,05$) y MASTsp-C ($r = 0,29$; $p < 0,05$), mientras que los años de escolaridad mostraron una correlación con el MASTsp-C ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

14- Los valores del MASTsp, tanto en expresión como comprensión, y obviamente el valor total de los sujetos afásicos fueron significativamente menores que los de los pacientes no afásicos y los de los sujetos control ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de sujetos control y el de sujetos no-afásicos.

15-El MASTsp es una herramienta con una excelente validez convergente (valores de correlación entre 0.6 y 0.8 $p < 0.005$ con los diferentes subapartados del TBDA y del Token test. Obviamente, la magnitud de la correlación del MASTsp-C se incrementaba con aquellos

subtest dirigidos a valorar comprensión verbal o escrita y la del MASTsp-E con aquellos subtest dirigidos a valorar fluencia y la expresión oral.

16- Empleando el percentil 5 de los valores del grupo control como puntos de corte empíricos, el MASTsp-T presentaba una sensibilidad del 89,6% (IC: 80-99%) y una especificidad del 100% (IC: 98-100%) en la detección de pacientes afásicos. De forma alternativa, el análisis con curvas ROC mostró un punto de corte óptimo para el valor del MASTsp-Total en términos de sensibilidad (96%) y especificidad (90%) en la detección de sujetos afásicos de 90.

17-El estudio de fiabilidad interobservador en la muestra de pacientes afásicos mostró excelentes resultados tanto en el MASTsp-T (69 ± 27 vs. $68,9 \pm 27,1$; $r = 0,99$, $p < 0,001$ e $ICC = 0,99$; $p < 0,001$), MASTsp-C ($40,8 \pm 8,9$ vs. $40,9 \pm 8,8$; $r = 0,99$; $p < 0,001$, e $ICC = 0,99$; $p < 0,001$), y MASTsp-E ($28 \pm 20,2$ vs. $28,2 \pm 20$; $r = 0,9$; $p < 0,001$, e $ICC = 0,99$; $p < 0,001$). El ICC obtenido en el estudio test-retest fue de 0,99 para los tres índices del MASTsp.

18- Los índices de sensibilidad para detectar cambios de la escala mostraron valores tradicionalmente considerados como bajos ($< 0,5$ en las puntuaciones del SES) o moderados ($> 0,5$ y $< 0,8$ en las puntuaciones del SRM), tanto para el MASTsp-T (SES = 0,35 y SRM = 0,77) como para el MASTsp-E (SES = 0,3 y SRM = 0,6) y el MASTsp-C (SES = 0,35 y SRM = 0,6).

e. *Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study With the Spanish Version of the Coma Recovery Scale–Revised*. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012 Mar;93(3):428-33. Noé E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, García-Panach J, Rivero S, Moliner B, Ferri. J

19- De los 32 pacientes ingresados en EV o en EMC, ocho (25,8%) superaron el estado de EMC durante el seguimiento

20- Nueve (75%) de los 12 pacientes en EV persistieron en este estado en el momento de seguimiento, y sólo 2 pacientes fueron categorizados como EMC al final del periodo de seguimiento. Estos 2 pacientes persistieron en EMC 1 año después de la admisión. Considerando sólo la muestra de enfermos de EMC en la admisión (n=20), 7 pacientes (35%) superaron este estado a lo largo del seguimiento.

21-. Los pacientes ingresados en EV tenían menos probabilidades de salir de EMC que los pacientes ingresados en EMC (7 pacientes admitidos en EMC y sólo 1 paciente admitido en un EV emergieron de este estado.

21- La cronicidad y la etiología fueron factores clínicos determinantes de superar el EMC. Seis (54,6%) de los 11 pacientes con una cronicidad inferior de 3 meses y 2 (14,3%) de 14 pacientes con una cronicidad inferior a 6 meses superaron el EMC durante el seguimiento. Ninguno de los 12 pacientes con una cronicidad mayor de 6 meses superaron el EMC durante el seguimiento. En cuanto a etiología, sólo 2 (11,7%) de 17 pacientes que habían sufrido un Daño Cerebral No Traumático superaron la fase de EMC frente a 6 (40%) de 15 de los admitidos después de una lesión cerebral traumática.

22- La cronicidad ($p=0.01$), y la presencia respuestas visuales asociadas a respuestas en otro canal de interacción con el entorno al ingreso ($p=0.05$) fueron predictores significativos de superar el EMC. La edad ($p=.06$) y la etiología ($p=.08$) mostraron una tendencia.

g. The Spanish version of the coma recovery scale-revised: Events on a correct timeline” Brain Inj, Early Online: 1–2 . Ferri. J, Noé. E, Llorens. R.

23- La CRS-R presenta una buena validez convergente con otras escalas dirigidas a valorar estados alterados de conciencia como la Loewenstein Communication Scale ($r=0.7$ $p>0.001$) y con escalas de funcionalidad global como la Disability Rating Scale ($r=-0.53$, $p<0.001$)

11. CONCLUSIONES

11. CONCLUSIONES

- a. Recomendamos el empleo de la versión en castellano de la CRS-R aquí validada para la exploración de los pacientes en estados alterados de conciencia, en nuestro medio. Esta escala muestra una adecuada validez convergente con otras escalas de valoración del nivel de conciencia y del estado funcional del paciente y permite recoger información diagnóstica (siendo capaz de determinar si el paciente presenta un Síndrome de Vigilia sin Respuesta o bien se encuentra en Estado de Mínima Conciencia), información pronóstica (probabilidad de emergencia del Estado de Mínima Conciencia en función del estado inicial) e información terapéutica (canales en los que el paciente muestra signos de interacción con el entorno) de gran utilidad para el clínico.
- b. Dado que cronicidad y etiología parecen factores predictores clave en estos pacientes, recomendamos que la valoración de estos pacientes en la práctica clínica incluya una descripción clínica del estado del paciente, basándose en una exploración que tenga como base una herramienta sistemática y estandarizada de los diferentes canales de interacción del paciente con el entorno como propone la CRS-R, y posteriormente se añada la etiología y la fecha del evento que causó el cuadro clínico.
- c. Dada la implicación pronóstica del lenguaje en la fase de emergencia del estado de mínima conciencia y su posible efecto como factor de confusión a la hora de valorar los estados alterados de conciencia, recomendamos, emplear la versión aquí validada del MAST. en base a las excelentes propiedades psicométricas que ha demostrado en nuestro estudio (validez convergente, sensibilidad, especificidad, fiabilidad).

- d. En el caso de los TCE graves los datos cualitativos y cuantitativos derivados de técnicas de neuroimagen funcional como la FDG-PET reflejan la situación funcional residual y son un indicador que puede resultar de utilidad, junto con otras variables clínicas de reconocido valor pronóstico a la hora de establecer un pronóstico adecuado en términos de discapacidad.

- e. A efectos neurobiológicos, en el caso de los pacientes con TCE grave, parece existir una vulnerabilidad selectiva del tálamo a sufrir los efectos negativos provocada por las fuerzas generadas tras el traumatismo, apreciándose una relación directa entre la gravedad del daño traumático, en términos de metabolismo detectado con FDG-PET, y las consecuencias clínicas del mismo. Esta relación es máxima en aquellos pacientes de mayor gravedad clínica, como los pacientes en estados alterados de conciencia, en los que el hipometabolismo talámico es máximo.

- f. En el caso de los estados alterados de conciencia de origen post-traumático la recuperación clínica parece estar ligada a la progresiva activación del funcionamiento talámico, inicialmente desaferentizado por efecto del daño axonal difuso, seguida de una progresiva activación de los circuitos cortico-talamo-corticales con especial relevancia del circuito fronto-tálamo-frontal.

12. BIBLIOGRAFIA

12. BIBLIOGRAFIA

1. Rosenblath, W., *Über einen bemerkenswerten Fall von Hirnsrs-hutterung (Aus dem Landkranken hause Cassel)*. Arch Klin Med 1899. **64** p. 406-420.
2. Krestchmer, E., *Das apallische Syndrom*. Z. ges. Neurol. Psychiat. , 1940. **169** p. 576-579.
3. Cairns, H., *Akinetic Mutism with an epidermoid cyst of the thrid ventricle*. . Brain, 1941. **64**:p. 273-290
4. Ibsen, B., *[Principles of treatment of respirators complications in poliomyelitis]*. Ugeskr Laeger, 1953. **115**(32): p. 1203-5.
5. Strich, S.J., *Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury*. . J Neurol Neurosurg Psychiat, 1956. **19** p. 163-185.
6. Arnaud, M., et al., *[Death and life - vegetative life - artificial survivals. (Note on various problems raised by these states and their borderlines)]*. Mars Chir, 1961. **13**: p. 51-7.
7. Vapalahti, M., *Prognosis for patients with severe brain injuries. (Vegetative survival)* Br Med J 1971. **14**(3): p. 404-7.
8. Jennett, B. and F. Plum, *Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name*. Lancet, 1972. **1**(7753): p. 734-7.
9. Jennett, B. and M. Bond, *Assessment of outcome after severe brain damage*. Lancet, 1975. **1**(7905): p. 480-4.
10. Read, W.A., *Second in a series: The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical Behavioral Research -- "The care of patients with permanent loss of consciousness"*. Health Law Vigil, 1982. **5**(15): p. 11-3.
11. Arts, W., et al., *Unexpected improvement after prolonged posttraumatic vegetative state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985. **48**(12): p. 1300-3.
12. Higashi, K., et al., *Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981. **44**(6): p. 552-4.
13. *Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. Adopted by the*

- Executive Board, American Academy of Neurology, April 21, 1988, Cincinnati, Ohio. Neurology, 1989. 39(1): p. 125-6.*
14. Association, W.M., *World Medical Association Statement on Persistent Vegetative State*. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/20archives/p11/index.html>, 1989.
 15. *Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. Jama, 1990. 263(3): p. 426-30.*
 16. *Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. N Engl J Med, 1994. 330(22): p. 1572-9.*
 17. *Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. N Engl J Med, 1994. 330(21): p. 1499-508.*
 18. *Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. ANA Committee on Ethical Affairs. Ann Neurol, 1993. 33(4): p. 386-90.*
 19. *Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 1995. 45(5): p. 1015-8.*
 20. *Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. Arch Phys Med Rehabil, 1995. 76(2): p. 205-9.*
 21. Giacino, J.T., et al., *Development of Practice Guidelines for Assessment and Management of the vegetative and minimally conscious state. J Head Trauma Rehabil, 1997. 12(4): p. 79-89.*
 22. Giacino, J.T., et al., *Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. Arch Phys Med Rehabil, 1991. 72(11): p. 897-901.*
 23. Giacino, J.T., et al., *The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology, 2002. 58(3): p. 349-53.*
 24. Giacino, J.T., K. Kalmar, and J. Whyte, *The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. Arch Phys Med Rehabil, 2004. 85(12): p. 2020-9.*

25. Seel, R.T., et al., *Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research*. Arch Phys Med Rehabil. **91**(12): p. 1795-813.
26. *The permanent vegetative state. Review by a working group convened by the Royal College of Physicians and endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges and their faculties of the United Kingdom*. J R Coll Physicians Lond, 1996. **30**(2): p. 119-21.
27. Andrews, K., *International Working Party on the Management of the Vegetative State: summary report*. Brain Inj, 1996. **10**(11): p. 797-806.
28. *The vegetative state: guidance on diagnosis and management*. Clin Med, 2003. **3**(3): p. 249-54.
29. Government, N.H.a.M.r.C.A., *Post-Coma Unresponsiveness (Vegetative State): A Clinical Framework for Diagnosis. An Information Paper* . http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/hpr23.pdf, 2004.
30. Gosseries, O., et al., *Disorders of consciousness: what's in a name?* NeuroRehabilitation. **28**(1): p. 3-14.
31. Laureys, S., et al., *Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome*. BMC Med. **8**: p. 68.
32. Plum, F. and J.B. Posner, *The diagnosis of stupor and coma*. Contemp Neurol Ser, 1972. **10**: p. 1-286.
33. Laureys, S., *Eyes open, brain shut*. Sci Am, 2007. **296**(5): p. 84-9.
34. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
35. Laureys, S. and M. Boly, *The changing spectrum of coma*. Nat Clin Pract Neurol, 2008. **4**(10): p. 544-6.
36. Laureys, S., et al., *Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome*. BMC Med, 2010. **8**: p. 68.
37. Jennett, B., et al., *Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury*. Neurology, 2001. **56**(4): p. 486-90.
38. Laureys, S., A.M. Owen, and N.D. Schiff, *Brain function in coma, vegetative state, and related disorders*. Lancet Neurol, 2004. **3**(9): p. 537-46.
39. Higashi, K., et al., *Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977. **40**(9): p. 876-85.

40. Sato, S., H. Imamura, and K. Ueki, *Epidemiological survey of vegetative state patients in the Tokohu District, Japan*. *Neurol Med Chir (Tokyo)* , 1979. **8**: p. 327-333.
41. Kitamura, K., T. Morioka, and M. Fukui, *Patients with profoundly disturbed consciousness in Kyushu and Okinawa*. . Proceeding of the 8th Annual Meeting of The Society for treatment of Coma. Hori, S. and Kanno, T. Eds. Tokyo, Neuron, 1999: p. 3-16.
42. Jennett, B., *The vegetative state: medial facts, ethical and legal dilemmas*.. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
43. Jennett, B., *The vegetative state*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. **73**(4): p. 355-7.
44. Ashwal, S., et al., *The persistent vegetative state in children: report of the Child Neurology Society Ethics Committee*. *Ann Neurol*, 1992. **32**(4): p. 570-6.
45. Ashwal, S., R.K. Eyman, and T.L. Call, *Life expectancy of children in a persistent vegetative state*. *Pediatr Neurol*, 1994. **10**(1): p. 27-33.
46. Spudis, E.V., *The persistent vegetative state--1990*. *J Neurol Sci*, 1991. **102**(2): p. 128-36.
47. Tresch, D.D., et al., *Patients in a persistent vegetative state attitudes and reactions of family members*. *J Am Geriatr Soc*, 1991. **39**(1): p. 17-21.
48. Minderhoud, J.M. and R. Braakman, *Het vegeterende bestaan [The vegetative existence]*. . *Ned Tijdschr Geneesk* 1985. **129**: p. 2385-8.
49. Tasseau, D.D., M.H. Boucard, and J.R. Le Gall, *États vegetative chroniques. repercussions humaine aspects medicaux juridiques et ethiques*. Remmes: Éditions École Nationale de La Sante Publique, 1991.
50. Hellema, H., *"Life termination" in the Netherlands*. *Bmj*, 1991. **302**(6783): p. 984-5.
51. Lavrijsen, J.C., et al., *Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(10): p. 1420-4.
52. Stepan, C., G. Haidinger, and H. Binder, *Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna*. *Eur J Neurol*, 2004. **11**(7): p. 461-6.
53. Engberg, A.W. and T.W. Teasdale, *A population-based study of survival and discharge status for survivors after head injury*. *Acta Neurol Scand*, 2004. **110**(5): p. 281-90.

54. Donis, J. and B. Kraftner, *The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria*. Brain Inj. **25**(11): p. 1101-7.
55. Strauss, D.J., et al., *Life expectancy of children in vegetative and minimally conscious states*. Pediatr Neurol, 2000. **23**(4): p. 312-9.
56. Giacino, J.T. and R. Malone, *The vegetative and minimally conscious states*. Handb Clin Neurol, 2008. **90**: p. 99-111.
57. Sazbon, L. and G. Dolce, *The post-traumatic vegetative state*. Stuttgart: Thieme. 2002.
58. von Wild, K.R. and P. Wenzlaff, *Quality management in traumatic brain injury (TBI) lessons from the prospective study in 6.800 patients after acute TBI in respect of neurorehabilitation*. Acta Neurochir Suppl, 2005. **93**: p. 15-25.
59. Braakman, R., W.B. Jennett, and J.M. Minderhoud, *Prognosis of the posttraumatic vegetative state*. Acta Neurochir (Wien), 1988. **95**(1-2): p. 49-52.
60. Murray, L.S., et al., *Does prediction of outcome alter patient management?* Lancet, 1993. **341**(8859): p. 1487-91.
61. Murray, G.D., et al., *The European Brain Injury Consortium survey of head injuries*. Acta Neurochir (Wien), 1999. **141**(3): p. 223-36.
62. Levy, D.E., et al., *Prognosis in nontraumatic coma*. Ann Intern Med, 1981. **94**(3): p. 293-301.
63. Giacino, J.T., *Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features*. Semin Neurol, 1997. **17**(2): p. 105-11.
64. Adams, J.H., et al., *Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases*. Ann Neurol, 1982. **12**(6): p. 557-63.
65. Adams, J.H., D.I. Graham, and B. Jennett, *The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult*. Brain, 2000. **123** (Pt 7): p. 1327-38.
66. Strauss, D.J., R.M. Shavelle, and S. Ashwal, *Life expectancy and median survival time in the permanent vegetative state*. Pediatr Neurol, 1999. **21**(3): p. 626-31.
67. Sazbon, L., et al., *Course and outcome of patients in vegetative state of nontraumatic aetiology*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. **56**(4): p. 407-9.
68. Rosin, A.J., *Reactions of families of brain-injured patients who remain in a vegetative state*. Scand J Rehabil Med, 1977. **9**(1): p. 1-5.

69. Tresch, D.D., et al., *Clinical characteristics of patients in the persistent vegetative state*. Arch Intern Med, 1991. **151**(5): p. 930-2.
70. Childs, N.L. and W.N. Mercer, *Brief report: late improvement in consciousness after post-traumatic vegetative state*. N Engl J Med, 1996. **334**(1): p. 24-5.
71. Kriel, R.L., L.E. Krach, and C. Jones-Saete, *Outcome of children with prolonged unconsciousness and vegetative states*. Pediatr Neurol, 1993. **9**(5): p. 362-8.
72. Najenson, T., et al., *Recovery of communicative functions after prolonged traumatic coma*. Scand J Rehabil Med, 1978. **10**(1): p. 15-21.
73. Bricolo, A., S. Turazzi, and G. Feriotti, *Prolonged posttraumatic unconsciousness: therapeutic assets and liabilities*. J Neurosurg, 1980. **52**(5): p. 625-34.
74. Whyte, J., et al., *Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. **86**(3): p. 453-62.
75. Lammi, M.H., et al., *The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. **86**(4): p. 746-54.
76. Estraneo, A., et al., *Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state*. Neurology, 2010. **75**(3): p. 239-45.
77. Katz, D.I., et al., *Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up*. Prog Brain Res, 2009. **177**: p. 73-88.
78. Luaute, J., et al., *Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states*. Neurology, 2010. **75**(3): p. 246-52.
79. Bernat, J.L., *Chronic disorders of consciousness*. Lancet, 2006. **367**(9517): p. 1181-92.
80. Hansotia, P.L., *Persistent vegetative state. Review and report of electrodiagnostic studies in eight cases*. Arch Neurol, 1985. **42**(11): p. 1048-52.
81. Brierley, J.B., et al., *Neocortical death after cardiac arrest. A clinical, neurophysiological, and neuropathological report of two cases*. Lancet, 1971. **2**(7724): p. 560-5.
82. Giacino, J. and J. Whyte, *The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions*. J Head Trauma Rehabil, 2005. **20**(1): p. 30-50.

83. Cruse, D., et al., *Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study*. *Lancet*, 2011. **378**(9809): p. 2088-94.
84. Cruse, D., et al., *Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command*. *PLoS One*, 2012. **7**(11): p. e49933.
85. Houlden, D.A., et al., *Median nerve somatosensory evoked potentials and the Glasgow Coma Scale as predictors of outcome in comatose patients with head injuries*. *Neurosurgery*, 1990. **27**(5): p. 701-7; discussion 707-8.
86. Frank, L.M., T.L. Furgiele, and J.E. Etheridge, Jr., *Prediction of chronic vegetative state in children using evoked potentials*. *Neurology*, 1985. **35**(6): p. 931-4.
87. Boly, M., et al., *Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state*. *Arch Neurol*, 2004. **61**(2): p. 233-8.
88. Kotchoubey, B., et al., *Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state*. *Clin Neurophysiol*, 2005. **116**(10): p. 2441-53.
89. Kondziella, D., et al., *Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015.
90. Laureys, S., et al., *Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET*. *Neuroimage*, 1999. **9**(4): p. 377-82.
91. Baars, B.J., T.Z. Ramsay, and S. Laureys, *Brain, conscious experience and the observing self*. *Trends Neurosci*, 2003. **26**(12): p. 671-5.
92. Rudolf, J., et al., *Identification by positron emission tomography of neuronal loss in acute vegetative state*. *Lancet*, 2000. **355**(9198): p. 115-6.
93. de Jong, B.M., A.T. Willemsen, and A.M. Paans, *Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state*. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997. **99**(3): p. 213-6.
94. Menon, D.K., et al., *Cortical processing in persistent vegetative state*. *Wolfson Brain Imaging Centre Team*. *Lancet*, 1998. **352**(9123): p. 200.
95. Haxby, J.V., et al., *The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations*. *J Neurosci*, 1994. **14**(11 Pt 1): p. 6336-53.

96. Laureys, S., et al., *Auditory processing in the vegetative state*. Brain, 2000. **123 (Pt 8)**: p. 1589-601.
97. Owen, A.M., et al., *Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state*. Prog Brain Res, 2005. **150**: p. 457-71.
98. Stender, J., et al., *Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients*. J Cereb Blood Flow Metab, 2015. **35(1)**: p. 58-65.
99. Gusnard, D.A., M.E. Raichle, and M.E. Raichle, *Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain*. Nat Rev Neurosci, 2001. **2(10)**: p. 685-94.
100. Schiff, N.D., F. Plum, and A.R. Rezaï, *Developing prosthetics to treat cognitive disabilities resulting from acquired brain injuries*. Neurol Res, 2002. **24(2)**: p. 116-24.
101. Cruse, D. and A.M. Owen, *Consciousness revealed: new insights into the vegetative and minimally conscious states*. Curr Opin Neurol, 2010. **23(6)**: p. 656-60.
102. Stender, J., et al., *Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study*. Lancet, 2014. **384(9942)**: p. 514-22.
103. Majerus, S., et al., *The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients*. Prog Brain Res, 2009. **177**: p. 49-61.
104. Nakase-Richardson, R., et al., *Emergence from minimally conscious state: insights from evaluation of posttraumatic confusion*. Neurology, 2009. **73(14)**: p. 1120-6.
105. Schnakers, C., et al., *Impact of aphasia on consciousness assessment: a cross-sectional study*. Neurorehabil Neural Repair, 2015. **29(1)**: p. 41-7.
106. Vos, P.E., et al., *Evaluation of the traumatic coma data bank computed tomography classification for severe head injury*. J Neurotrauma, 2001. **18(7)**: p. 649-55.
107. Alavi, A., *Functional and anatomic studies of head injury*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1989. **1(1)**: p. S45-50.

108. Ichise, M., et al., *Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: a correlation with neuropsychological performance*. J Nucl Med, 1994. **35**(2): p. 217-26.
109. Kant, R., et al., *Tc-HMPAO SPECT in persistent post-concussion syndrome after mild head injury: comparison with MRI/CT*. Brain Inj, 1997. **11**(2): p. 115-24.
110. Barrio, J.R., et al., *In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(16): p. E2039-47.
111. Byrnes, K.R., et al., *FDG-PET imaging in mild traumatic brain injury: a critical review*. Front Neuroenergetics, 2014. **5**: p. 13.
112. Picelli, A., et al., *PET/CT scan in traumatic brain injury: a new frontier for the prognosis from cerebellum activity?* Eur J Phys Rehabil Med, 2015.
113. Crone, J.S., et al., *Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness*. Neuroimage Clin, 2014. **4**: p. 240-8.
114. He, J.H., et al., *Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in patients with disorders of consciousness*. Acta Neurol Scand, 2015. **131**(3): p. 145-51.
115. Xie, G., et al., *Critical involvement of the thalamus and precuneus during restoration of consciousness with physostigmine in humans during propofol anaesthesia: a positron emission tomography study*. Br J Anaesth, 2011. **106**(4): p. 548-57.