

Aspectos puntuales del estado vegetativo persistente

Specific aspects of the persistent vegetative state

Dr.C. Ricardo Hodelín Tablada

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El estado vegetativo persistente es una condición clínica caracterizada por la ausencia completa de conciencia sobre uno mismo y el entorno, unido a ciclos de sueño-vigilia, con preservación total o parcial de las funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico. En el presente artículo, el autor discute aspectos puntuales sobre la entidad clínica, basado en su experiencia y en la revisión de la bibliografía sobre el tema; igualmente se exponen elementos clínicos y epidemiológicos de la afección, se propone una clasificación causal, y se enuncian los criterios de la *Multisociety Task Force on Persistent Vegetative State* para realizar el diagnóstico, así como los exámenes complementarios, que se dividen en estudios imagenológicos y electrofisiológicos. De los hallazgos anatomopatológicos se resaltan 3 patrones fundamentales: lesiones bilaterales y difusas de la corteza cerebral, daños difusos de las conexiones intra- y subcorticales de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, y necrosis del tálamo; mientras que del tratamiento se proponen 2 pilares básicos: tratar la enfermedad de base y ofrecer cuidados generales. Entre los fármacos -- clasificados en 2 categorías: depresores y estimulantes del sistema nervioso -- se destaca el zolpidem, que ha mostrado los mejores resultados. Finalmente, se plantea que en Cuba se defiende que estos pacientes pueden ser asistidos en la atención primaria de salud.

Palabras clave: estado vegetativo persistente, conciencia, alteraciones de conciencia, necrosis del tálamo, zolpidem.

ABSTRACT

The persistent vegetative state is a clinical condition characterized by the complete absence of consciousness of oneself and the environment, linked with sleep-wake cycles, with total or partial preservation of hypothalamic and autonomic functions of the brainstem. In this article the author discusses specific aspects related to the clinical entity, based on his experience and literature survey on the subject. Also, clinical and epidemiological elements of the condition are stated, a causal classification is proposed, and the criteria of the Multisociety Task Force on Persistent Vegetative State for diagnosis are set, as well as complementary tests, which are divided in imaging and electrophysiological studies. Of the pathological findings three fundamental patterns are stressed: diffuse bilateral lesions of the cerebral cortex, diffuse damages of white matter intracortical and subcortical connections of the cerebral hemispheres, and necrosis of the thalamus, whereas two basic treatment mainstays are proposed: to treat underlying condition and provide general care. Among the drugs --classified in 2 categories: depressants and stimulants of the nervous system -- zolpidem is highlighted, which has

shown the best results. Finally, it is stated that in Cuba it is argued that these patients can be treated at the primary health care.

Key words: persistent vegetative state, consciousness, altered mental status, necrosis of the thalamus, zolpidem.

INTRODUCCIÓN

En el amplio capítulo de las alteraciones de conciencia, el estado vegetativo persistente (EVP) ocupa un lugar destacado, por tratarse de una entidad que fue descrita en la década del 70 del siglo pasado, lo cual quiere decir que todavía existen elementos controversiales en su discusión. Aunque el término vegetativo se había usado anteriormente para referirse a pacientes con pérdida del conocimiento -- cuyas funciones vitales son generalmente sustituidas --, no fue hasta abril de 1972 que apareció publicada en la revista *The Lancet* la primera descripción ciertamente científica de la enfermedad.

El trabajo titulado "Estado vegetativo persistente consecutivo a daño cerebral. Un síndrome en busca de un nombre",¹ unió en su autoría a dos prestigiosos neurocientíficos: el conocido neurocirujano británico Brian Jennett, autor de importantes trabajos sobre traumatismos craneoencefálicos y de la conocida Escala de Glasgow para el coma, y el neurólogo estadounidense Freud Plum, uno de los más connotados médicos de su rama en el siglo XX, quien ya era conocido por su magnífico libro sobre el estupor y el coma. El artículo marcó el inicio de esta afección como entidad clínica propiamente dicha.

Desde entonces son múltiples las publicaciones que han analizado el tema a partir de diferentes ángulos. Al respecto, en este artículo se abordan aspectos puntuales de la entidad, fundamentados en una amplia revisión bibliográfica y en la experiencia del autor en la atención a enfermos con EVP; además, se analizan el concepto de esta, su epidemiología y los criterios diagnósticos propuestos por el grupo de trabajo de la *Multisociety Task Force on Persistent Vegetative State* (MTPVVS), así como los aspectos relevantes de su cuadro clínico.

Asimismo se propone una clasificación de la enfermedad de acuerdo con las causas, se describen los exámenes complementarios, los hallazgos anatomopatológicos y los pilares básicos relacionados con el tratamiento, pues el autor considera que estos elementos pueden contribuir a incentivar la polémica, de modo que otros autores investiguen sobre el tema y participen en ella.

DESARROLLO

Concepto y epidemiología

El EVP se ha definido como una condición clínica caracterizada por la ausencia completa de conciencia sobre uno mismo y el entorno, unido a ciclos de sueño-vigilia, con preservación total o parcial de las funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico.^{2,3} Estos pacientes se reponen de un sueño de tipo coma, tienen períodos de sueño-vigilia con despertares, apertura de los ojos y reacción limitada a posturas primitivas, sin lograr verbalizar, además de movimientos reflejos de las extremidades.

Según Jennett y Plum,¹ los afectados “no están inconscientes ni en coma en el sentido usual de la palabra, están despiertos sin conciencia”. Ellos mantienen sus funciones cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales (con incontinencia fecal y urinaria), renales, termorreguladoras, endocrinas y alternan los ciclos de sueño-vigilia.

Respecto a la epidemiología, la prevalencia varía según las diferentes investigaciones. Así, una pesquisa⁴ desarrollada en Japón reflejó una frecuencia de 0,0025 %, en tanto Oliveira *et al*,⁵ en Brasil, estudiaron 45 dolientes con traumatismos craneoencefálicos (TCE) graves, de los cuales, 4 % evolucionó al EVP. Por su parte, en los Estados Unidos de América se estima que entre 10 000 y 25 000 adultos y de 4 000 a 10 000 niños padecen EVP.⁶ Otros estudios realizados en ese propio país revelan una prevalencia entre 60 y 140 afectados por cada millón de habitantes, con una incidencia en 14 a 67 individuos por un millón de pobladores en 6 meses.^{7,8} Algunos científicos indican que de 10 a 14 % de los TCE graves evolucionan hacia el EVP.⁹⁻¹¹

Una investigación reciente realizada durante 15 años en el Hospital Universitario Donosita de San Sebastián, España, demostró que de 2 003 ingresados con diagnóstico de EVP, 35,3 % había evolucionado a dicho estado luego de presentar un TCE grave.¹²

El profesor Salas Rubio¹³ en una casuística del Instituto Superior de Medicina Militar “Dr. Luis Díaz Soto” de Ciudad de La Habana, correspondiente a TCE, obtuvo una prevalencia de EVP de 3,1 %. Dos años después, en la misma institución, Felipe Morán encontró que esta había ascendido a 6,25 % (Felipe Morán A. Nuevo algoritmo de conducta neuroquirúrgica en los traumatismos craneoencefálicos [trabajo para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas]. 2008. Instituto Superior de Medicina Militar “Dr. Luis Díaz Soto”, Ciudad de La Habana).

Otro estudio realizado por Lacerda Gallardo¹⁴ en Morón, demostró una prevalencia de 4,44 % en operados por TCE grave, a los cuales se les realizó craniectomía descompresiva precoz.

Cuadro clínico. Criterios diagnósticos

En el estado vegetativo persistente se combina el retorno a la vigilia con una ausencia total de la función cognoscitiva. Los enfermos mantienen control respiratorio y niveles normales de tensión arterial, pero no tienen respuestas motoras discretas de localización y tampoco pronuncian palabras comprensibles; en general, el cuadro clínico es muy variado.

Una de las publicaciones más relevantes en la descripción de esta condición fue la revisión realizada por el grupo de trabajo de la MSTFPVS, patrocinada por la Academia Americana de Neurología,² en la cual se plantea que el diagnóstico puede realizarse de acuerdo con los criterios específicos que se relacionan seguidamente, y que han resistido la prueba del tiempo y son ampliamente utilizados en la práctica clínica.

Los pacientes en EVP mantienen un estado cíclico, pero irregular, de sueño circadiano, un tipo de vigilia que no va unida a ninguna expresión detectable de conducta de autoconciencia, reconocimiento específico de estímulos externos o indicio sistemático de atención a reacciones aprendidas. Por lo general no están inmóviles, pues pueden mover el tronco o las extremidades en forma significativa; en ocasiones sonríen y algunos pueden verter lágrimas.

De igual manera, un análisis seriado de diferentes grupos demostró que rara vez son capaces de comprender comandos simples luego del primer año, si no lograron hacerlo antes de los 6 primeros meses. Aunque suelen mantenerse con los ojos abiertos durante largos períodos, no resulta posible obtener en ellos evidencia empírica alguna de conciencia de sí mismo o del medio circundante, ni tener ningún tipo de comunicación significativa, porque no emiten lenguaje; algunos pueden realizar gestos faciales esporádicos sin guardar relación con los estímulos.

Criterios diagnósticos para el estado vegetativo persistente²

- No evidencia de conciencia de sí o del medio, e incapacidad para interactuar con otros.
- No evidencia de reacciones conductuales mantenidas, reproducidas, deliberadas o voluntarias ante estímulos visuales, auditivos, táctiles o nociceptivos.
- Vigilia intermitente que se manifiesta por ciclos de sueño-vigilia.
- No evidencia de comprensión o expresión del lenguaje.
- Funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico preservadas suficientemente como para permitir la supervivencia, con el cuidado médico y de enfermería.
- Incontinencia vesical y rectal.
- Preservación variable de los reflejos del tallo encefálico (pupilar, oculocefalogeno, corneal, vestibular y nauseoso) y de los reflejos espinales.

La inconciencia lleva a la pérdida de todos los pensamientos, sensaciones y deseos; solo permanecen las funciones vegetativas y los reflejos. De este modo, si se les administran alimentos, el sistema digestivo funciona, los riñones producen orina, y los pulmones y el corazón siguen con su funcionamiento normal. También pueden presentar signos hipotalámicos, como sudoración generalizada y respuestas motoras flácidas, y algunos adquieren movimientos mioclónicos no habituales; sin embargo, dichas actividades son inconscientes, no deliberadas.

Debido a la relativa preservación de los reflejos del tallo encefálico, la mayoría de ellos mantienen buenos reflejos pupilares y movimientos oculares, pero pueden presentar también anisocoria, reflejos vestibulo-oculares limitados y otras anomalías oculomotoras relacionadas con el tallo encefálico. En ocasiones hay parálisis del III nervio craneal, junto con falta de seguimiento visual mantenido.

Como parte del cuadro clínico evolutivo es frecuente la hiperactividad simpática paroxística, también denominada tormenta simpática o disautonomía,¹⁵ que es común en lesiones cerebrales profundas o extensas, o ambas, sobre todo en jóvenes y en personas con lesiones cerebrales traumáticas. Se trata de una reacción exagerada al estrés que ocurre entre 15 y 33 % de los que se encuentran en coma por TCE grave, en la fase aguda de recuperación, y es atribuido a una disfunción del eje hipotalámico diencefálico en asociación al daño axonal difuso grave o la hipoxia. Conforme a su definición clínica, es una hiperactividad simpática, con características motoras adicionales que pueden ser: posturas de descerebración o decorticación, espasticidad, hipertonia o distonía, o ambas, bruxismo y agitación.^{16,17}

Cuando están en transición del EVP a un estado de conciencia, uno de los primeros signos, más rápidamente observado, es la aparición del seguimiento visual mantenido.¹⁸ A menudo exhiben reflejos auditivos primitivos inconscientes o de orientación visual, caracterizados por el giro de la cabeza y los ojos hacia sonidos o movimientos periféricos. En raras ocasiones los que se encuentran en EVP por varios meses, o hasta años, tienen

algún grado de seguimiento o fijación visual que mantienen brevemente, lo cual se considera que es mediado por las estructuras del tallo encefálico. No obstante, se debe ser en extremo cuidadoso al emitir un diagnóstico de EVP si hay algún grado de seguimiento visual mantenido, fijación visual estable o reflejo de parpadeo a los estímulos externos.

La capacidad de supervivencia en EVP requiere la preservación de las funciones autónomas del tallo encefálico e hipotálamo. La mayoría de los que sobreviven por un tiempo prolongado mantienen temperatura corporal normal, capacidad de respirar y el sistema cardiovascular funciona adecuadamente; en general conservan los reflejos nauseoso, tusígeno, de succión y deglución. Con excepción de una falta de coordinación para masticar y deglutir, la función gastrointestinal se mantiene casi normal.

De hecho, como indica la supervivencia prolongada en algunos casos, la función autónoma es suficiente para mantener la regulación interna por un tiempo extenso, por lo que las necesidades externas deben recibir una atención constante. Igualmente, la epilepsia y la hidrocefalia se han presentado como complicaciones tardías; la epilepsia puede clasificarse en sintomática aguda,¹⁹ que es aquella que se presenta en la primera semana después del daño al encéfalo, y en estructural²⁰ (anteriormente conocida como epilepsia sintomática), que es consecuencia de las alteraciones estructurales encefálicas que ocurren después de este período.

Un artículo reciente publicado por Bagnato *et al*²¹ del Departamento de Neurofisiología en el Instituto Fundacional de San Raffaele, Italia, evidenció que 23 pacientes, que representaron 24 % de un universo de 96, padecían epilepsia estructural. Estos investigadores demostraron que ese tipo de epilepsia no afecta la recuperación de la conciencia.

Otros síntomas y signos que suelen aparecer son:^{22,23} reacciones a estímulos dolorosos o auditivos, signos piramidales, bostezo, expresión emocional, cuadriplejías, hemiplejías, contractura muscular, alteraciones en los reflejos de estiramiento muscular y rigidez de descerebración. En un estudio¹⁸ de 37 casos, efectuado por el autor de este trabajo, predominaron los ciclos de sueño-vigilia y el parpadeo en 34 de los afectados, lo que representó 91,89 %, seguidos del bostezo en 26 enfermos (70,27 %) y las reacciones a estímulos auditivos en 21 de ellos (56,75 %).

Causas

Son varias las causas en el EVP, y se destacan, como las más frecuentes, los TCE, las enfermedades cerebrovasculares y la hipoxia. En la serie¹⁸ descrita anteriormente, 23 pacientes (62,16 %) tuvieron como causa del estado vegetativo persistente los TCE, y a estos le siguieron, en menor número, los que habían presentado enfermedades cerebrovasculares (7 de ellos, para 18,91 %). Fueron menos frecuentes los tumores intracraneales, con 4 lesionados.

Tomando como base la revisión bibliográfica sobre el tema^{2,4-8,24,25} y la experiencia del autor^{18,26-29} del presente artículo, fue realizada la siguiente clasificación, considerada como muy útil desde el punto de vista didáctico:

I. Lesiones agudas

1. Traumáticas

- Traumatismos craneoencefálicos graves
- Politraumatismos complejos
- Traumatismos perinatales

2. No traumáticas

- Encefalopatías isquémicas hipóxicas
 - Asfixia perinatal
 - Paro cardiorrespiratorio
 - Enfermedades pulmonares
 - Hipertensión arterial mantenida
- Enfermedades cerebrovasculares
 - Hemorragia intracraneal espontánea
 - Infartos cerebrales
 - Hemorragia subaracnoidea
- Infecciones del sistema nervioso
 - Meningoencefalitis bacteriana
 - Empiema
 - Abscesos cerebrales
- Tumores del sistema nervioso
 - Glioblastoma multiforme
 - Astrocitoma
 - Meduloblastoma
 - Metástasis
- Intoxicaciones y trastornos metabólicos agudos

II. Trastornos metabólicos y degenerativos

- En adultos
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 - Enfermedad de Parkinson
 - Corea de Huntington
 - Otras demencias
- En niños
 - Leucodistrofia metacromática
 - Enfermedad de Tay-Sachs
 - Encefalopatías mitocondriales
 - Otros trastornos degenerativos de la sustancia gris o de la sustancia blanca cerebral

III. Malformaciones congénitas

- Anencefalia
- Hidranencefalia
- Hidrocefalia congénita y síndromes relacionados
- Encefaloceles graves y síndromes malformativos relacionados

- Esquizoencefalía
- Lisencefalía
- Craneosinostosis
- Otros defectos graves del desarrollo cerebral

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios -- como bien indica su nombre -- complementan el pensamiento clínico y contribuyen al diagnóstico de la entidad. Ofrecen información importante sobre el daño anatómico o fisiológico que ha tenido el encéfalo y, en consecuencia, facilitan la orientación pronóstica. Para su mejor comprensión han sido divididos en 2 grupos: estudios imagenológicos y estudios electrofisiológicos.

- Estudios imagenológicos

Las imágenes de resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada (TAC) revelan una enfermedad cerebral difusa o multifocal, que afecta tanto la sustancia gris, como la blanca. Se notifica con mayor frecuencia la lesión axonal difusa en diferentes localizaciones.

A través de la TAC se ha demostrado la existencia de espacio subaracnoideo y de ventrículos generalmente ensanchados. En los hemisferios cerebrales, por su parte, se muestran imágenes compatibles con atrofia corticosubcortical; además, se puede encontrar un menor grado de atrofia en la región infratentorial, caracterizada por ensanchamiento de las cisternas de la base, un IV ventrículo agrandado e, igualmente, atrofia del cerebelo. El autor de esta revisión notificó en otro estudio¹⁸ la presencia de elementos de daño axonal difuso en 33 afectados, lo que representó 89,18 %, así como de hematomas intraparenquimatosos más intraventriculares en 21 (56,75 %) y hematomas intraventriculares en 19, para 51,35 %.

Adicionalmente los análisis del metabolismo cerebral aportan datos interesantes. La tomografía por emisión de positrones (PET)³⁰ destaca una disminución de 50 a 60 % del metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral, los ganglios basales y el cerebelo, pero no se observa esta disminución en otras alteraciones de la conciencia como sucede en el síndrome de enclaustramiento (*locked in syndrome*).

El metabolismo regional de la glucosa detallado con 18 F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa y PET,³¹ ha demostrado una significativa reducción en el uso de glucosa a nivel cortical. Las estructuras infratentoriales estuvieron considerablemente menos afectadas que las situadas en el espacio supratentorial. El profesor Steven Laureys, que preside el Grupo Científico de Estudios sobre el Coma, de la Universidad de Liège (Bélgica), *et al*³² dictaminaron un patrón común de deterioro del metabolismo de la glucosa en localizaciones específicas como las regiones frontal y premotora, las áreas de asociación parietotemporal y la corteza cingulada posterior/precuneus. Sus resultados apuntan hacia alteraciones en las conexiones corticales. Por otra parte, el flujo sanguíneo cerebral ha sido investigado con el uso de xenón 133 y se ha obtenido una disminución de 10 a 20 % de lo normal.

- Estudios electrofisiológicos

En el electroencefalograma (EEG) puede existir actividad theta o delta polimórfica generalizada difusa.³³ En algunos lo que puede detectarse es la actividad del EEG de muy bajo voltaje; en otros la actividad alfa persistente es la característica más notable y

se ha propuesto denominarla estado alfa vegetativo. Se han descrito enfermos con EEG casi normal al final de la evolución de la enfermedad, pero sin indicio de bloqueo alfa provocado por la visión; ocasionalmente el EEG puede ser isoelectrico. La actividad epileptiforme típica no es usual.³⁴

Una investigación reciente³⁵ demostró un incremento de la actividad delta, pero con disminución de alpha comparativamente con los pacientes que se encontraban en estado de mínima conciencia. Las medidas de conectividad fueron correlacionadas con la escala *Coma Recovery Scale-Revised*, y se evidenció que los que se encontraban en EVP tenían una significativa disminución de la conectividad de las bandas theta y alpha, en relación con los que se mantenían en estado de mínima conciencia. Estos autores concluyen que el EEG estándar puede utilizarse como una herramienta importante en el diagnóstico diferencial de las alteraciones de conciencia.

La transición del coma a otros estados de conciencia, no está seguida de cambios notables en el EEG; sin embargo, la recuperación clínica puede traer aparejada disminución de la actividad theta y delta, con reaparición de un ritmo alfa-reactivo.³⁶ En los últimos años el equipo de trabajo del profesor Laureys,³³ citado previamente, ha destacado el valor del EEG cuantitativo en el seguimiento de estos enfermos.

Al respecto, los potenciales provocados son de gran utilidad; algunos defienden que los somatosensoriales son los más sensibles y confiables, tanto para adultos como para niños. Las alteraciones consisten en tiempos de conducción prolongados en el sistema nervioso central, así como disminución de la amplitud de la onda N-20.³⁷ Han sido considerados de valor limitado los potenciales provocados auditivos de tronco encefálico,³⁸ que resultaron normales en la mayoría de las series, lo que reafirma la integridad de la vía auditiva, excepto si hay lesiones del tallo, como tumores. Los potenciales provocados visuales, según se ha demostrado, tampoco son muy significativos para un adecuado seguimiento.²⁸ En los últimos años se han informado resultados alentadores con el análisis de la onda P-300.³⁹

Hallazgos anatómopatológicos

Los hallazgos anatómopatológicos son variables. Las primeras descripciones fueron expuestas en 1979 por un colectivo encabezado por Dougherty⁴⁰ e integrado, entre otros, por el propio Freud Plum, quienes informaron el fallecimiento por daño cerebral hipóxico isquémico de 6 pacientes con manifestaciones clínicas típicas de EVP. Las evidencias histopatológicas mostraron daño isquémico neuronal diseminado en ambos hemisferios con una participación variable de corteza, tálamo, núcleos grises e hipocampo. En uno de los afectados apareció necrosis pseudolaminar extensa, degeneración de la sustancia blanca, así como relativa preservación de las estructuras del tallo. Lo anterior apoya lo expresado inicialmente por Jennett y Plum, respecto a que el EVP indica la presencia de daño grave hemisférico y mínimo en el tallo encefálico.

Dos años más tarde, en 1981, investigadores del Departamento de Neurología del *Cornell University Medical Center* de Nueva York -- citado por Dávila Maldonado --⁴¹ establecieron una correlación clinicopatológica, con el objetivo de complementar la pobreza de datos encontrados en referencias previas. De los 10 encéfalos estudiados, 3 fueron macroscópicamente normales, en 3 hubo necrosis granular cortical y en los restantes la necrosis estuvo diseminada en los hemisferios; uno de ellos tenía, además, múltiples infartos cerebrales hemorrágicos e isquémicos. Los fallecidos por hemorragia subaracnoidea, también presentaban hematomas intracerebrales e infartos bilaterales. En todos ellos el tallo encefálico fue macroscópicamente normal.

El análisis microscópico reflejó, en los catalogados macroscópicamente como normales, extensa necrosis laminar, así como pérdida neuronal y gliosis. En los otros encéfalos el daño de la neocorteza resultó lo más evidente, y las áreas afectadas por mayor degeneración neuronal y gliosis fueron: neocorteza, tálamo e hipocampo. De igual manera, con relativa frecuencia se obtuvo pérdida neuronal de células de Purkinje, asociada a gliosis. Los cortes microscópicos del tallo encefálico fueron normales, salvo en uno donde apareció infarto del colículo superior. En conclusión, los factores comunes de la correlación clínico-patológica fueron el daño hemisférico grave, o la separación de la corteza cerebral de las estructuras nucleares profundas, con escasas posibilidades de recuperación en cuanto a factores pronósticos de origen histopatológico. Es importante tener presente que el intervalo entre la lesión cerebral y la muerte afecta la naturaleza y la gravedad de los cambios anatomopatológicos.

Los que fallecen precozmente debido a complicaciones médicas, no tienen probabilidad de sufrir cambios anatomopatológicos que serían suficientes para provocar inconciencia crónica. Por otra parte, en aquellos con estados neurológicos crónicos pueden existir otros factores que lleven a complicaciones, tales como la enfermedad aterosclerótica que también afecta al cerebro. En estas situaciones resulta difícil determinar con exactitud durante la autopsia, qué cambios anatomopatológicos concomitan con la imposibilidad inicial de recuperar la conciencia.

Algunos investigadores respaldan 2 tipos fundamentales de alteraciones por lesiones cerebrales traumáticas o no traumáticas: necrosis cortical laminar difusa y lesión axonal difusa.³⁷ Los resultados de la MSTF² reflejaron que la lesión más frecuente en la encefalopatía anóxico-isquémica es la necrosis laminar cortical multifocal o difusa, con afectación, casi invariable, de los hipocampos y, menos frecuente, de los ganglios basales. En el TCE puede encontrarse daño axonal difuso, que al ser extenso, puede virtualmente aislar la corteza de otras partes del encéfalo.⁴²

Otros neurocientíficos, como Kinney y Samuels,⁴³ añaden un tercer tipo y subrayan que la pérdida del contenido de la conciencia se debe a 3 patrones fundamentales, muy aceptados en los últimos años.^{9,15,23,25,44} De acuerdo con Kinney y Samuels, el EVP denota un síndrome de exclusión (*locked out syndrome*), puesto que la corteza cerebral está desconectada del mundo externo, de modo que todo el reconocimiento de este mundo está perdido. Ellos proponen 3 patrones que se exponen a continuación.

- Patrón 1: La encefalopatía hipóxica isquémica es la causa fundamental de este patrón. Ocurre por daños hipóxicos, isquémicos, después de paros cardiorrespiratorios, estrangulaciones, sofocamientos, ahogamientos incompletos, hipotensiones prolongadas, además de asfixia perinatal en recién nacidos. Se encuentra una necrosis laminar en la corteza cerebral que es multifocal, difusa o extensa. Otras lesiones pueden superponerse en las zonas limítrofes de los 3 sistemas anteriores intracraneales, como la región parasagital parietooccipital.

Determinados daños, como la pérdida en el número de neuronas y los pequeños infartos, son hallados típicamente en el cerebelo, los ganglios basales, el tálamo y el hipocampo; esta última estructura es particularmente sensible. Las estructuras que se mantienen sin daño son: tronco encefálico, amígdala, prosencéfalo basal e hipotálamo. La distribución de estos datos refleja una vulnerabilidad diferente de las distintas regiones del encéfalo a la anoxia y a la isquemia; si hay daño difuso de la corteza cerebral, la pérdida de la conciencia es más fácil de comprender.

Patrones anatomopatológicos del estado vegetativo persistente⁴³

Tipo de patrón	Características
- Patrón 1	Lesiones bilaterales y difusas de la corteza cerebral
- Patrón 2	Daños difusos de las conexiones intracorticales y subcorticales de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales
- Patrón 3	Necrosis del tálamo

- Patrón 2: Se explica por el daño axonal difuso después de un TCE grave. El daño difuso de los axones de la sustancia blanca de los hemisferios, es consecuencia de la aceleración que sufre la cabeza durante el TCE grave. La sustancia blanca hemisférica también puede ser dañada después de accidentes hipóxico-isquémicos, en un patrón conocido como leucoencefalopatía, caracterizado por lesiones necróticas extensas, simétricas de la sustancia blanca central de los hemisferios cerebrales, con daño mínimo o ausencia de este en la sustancia gris. Son pacientes que han sufrido largos períodos de hipotensión, hipoxemia y presión venosa aumentada.
- Patrón 3: Necrosis selectiva del tálamo; aunque la corteza no está totalmente exenta de lesiones, estas son focales y difusas. Se produce por herniación transtentorial parcial o transitoria, edema cerebral que lleva a la hipoxia, isquemia y una vulnerabilidad intrínseca del tálamo. Son infrecuentes las lesiones limitadas al tallo; en raras ocasiones, o casi nunca, producen inconciencia prolongada, y a veces la lesión es sobre todo troncoencefálica alta y diencefálica. Jennett y Plum insisten en que la entidad se relaciona con un cuadro clínico que no predispone a la localización precisa de la lesión estructural.

En correspondencia con estos patrones, en la investigación¹⁸ referida anteriormente, se obtuvo que 93,93 % presentara necrosis del tálamo, seguido de 87,0 % con necrosis laminar de la corteza y 75,0 % de hemorragias de la corteza. Otros hallazgos fueron el infarto del tálamo en 54,54 % integrantes de la casuística y la hemorragia intraparenquimatosa en 24,24 %.

Tratamiento

Como se ha apuntado en trabajos anteriores,^{18,22,28,29,45} el tratamiento se sustenta en 2 pilares básicos: tratar la enfermedad de base y ofrecer cuidados generales. El primero significa operar los pacientes con TCE que así lo requieran, orientar la terapéutica adecuada en las enfermedades cerebrovasculares, la anoxia, las enfermedades degenerativas, y así aplicar la mejor conducta en cada entidad que condujo al EVP.

En el orden farmacológico, generalmente los medicamentos pueden dividirse en 2 categorías: los depresores y los estimulantes del sistema nervioso.^{15,46} Entre los depresores pueden citarse: zolpidem, lamotrigina y baclofeno, y entre los estimulantes: amantadina, anfetamina, apomorfina, bromocriptina, levodopa, metilfenidato y pramipexola. Brevemente se explican algunos de estos fármacos.

Durante los últimos años se han obtenido buenos resultados con el uso del zolpidem,⁴⁶ que es un hipnótico no benzodiazepínico, derivado de la imidazopiridina, y tiene la ventaja de que se puede usar en pacientes con problemas respiratorios o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues no produce efectos secundarios sobre la ventilación. La dosis es de 5 a 10 mg por día, lo cual puede variar en relación con la mejoría que se logre de la vigilia. En Cuba el Grupo para Estudios de Alteraciones de la Conciencia,

liderado por el profesor Machado Curbelo, e integrado por el autor de este artículo (entre otros especialistas), ha alcanzado resultados alentadores con el uso del zolpidem.

La lamotrigina^{15,46} es un anticonvulsivante que bloquea los canales lentos de sodio (Na) y tiene, además, efecto antiglutaminérgico. Se usa en dosis de 200 a 400 mg por día. El baclofeno suele utilizarse para tratar la espasticidad de origen medular o cerebral, al reforzar la acción inhibitoria de la transmisión (*gamma-aminobutyric acid*) GABA-érgica, con una dosis de 200 a 400 mcg diarios. En el año 2010, investigadores japoneses⁴⁷ publicaron buenos resultados en relación con la recuperación de la conciencia, después de usar baclofeno intratecal en 2 hombres que presentaron EVP como consecuencia de una hemorragia subaracnoidea. Más recientemente (año 2012), en un análisis de 10 años publicado por científicos de Hungría,⁴⁸ se exhibieron resultados positivos con el uso del baclofeno intratecal para tratar la espasticidad en 13 personas politraumatizadas que habían sufrido TCE graves.

Adicionalmente la amantadina es un fármaco con efecto dopaminérgico y también es agonista de los receptores N-metil D-aspartato y ha demostrado resultados similares al zolpidem en dosis de 200 mg por día.^{15,46} La levodopa es un precursor de la dopamina y se usa en dosis de 100 a 375 mg por día.^{15,46} Ugoya y Akinyemi,⁴⁹ en el 2011, informaron que se le administró levodopa a 11 afectados, de los cuales, 4 alcanzaron mejoría significativa. El metilfenidato, en dosis de 10 a 60 mg por día, produjo mejora en un paciente con EVP, debido a un astrocitoma del IV ventrículo, que había sido operado.⁴⁶

Con fines profilácticos se ha defendido la asociación de la hipotermia a la aplicación de dopamina, para prevenir que los TCE graves evolucionen hacia el EVP. Se han ensayado, además, otros tratamientos específicos como los antidepresivos tricíclicos,^{15,46} pero ninguno define una terapéutica propia que pueda revertir este estado. También se ha usado la piritioxina, el cual constituye un eubiótico cerebral que mejora aspectos de vigilia, actividad motora espontánea y reacción a estímulos sensitivos.

La estimulación eléctrica directa del sistema reticular activador ascendente, de los núcleos talámicos inespecíficos y de la columna dorsal, ha sido experimentalmente ensayada con el objetivo de recuperar la conciencia; estas técnicas también se han asociado a otros medicamentos.^{15,46} La calidad de la recuperación ha sido pobre, por lo que estas investigaciones han quedado prácticamente en la aproximación experimental.

Otras terapias utilizadas son los procedimientos de estimulación eléctrica multimodal y de regulación sensorial, con una frecuencia programada,¹⁵ para estimular de manera separada los órganos de los sentidos, a fin de que se promueva una reinervación sináptica y se acelere el proceso de rehabilitación neuronal.

El autor de este trabajo y otros estudiosos del tema consideran que para lograr buenos cuidados generales debe trabajar muy unido un equipo multidisciplinario, integrado fundamentalmente por el médico de asistencia, el personal de enfermería, el fisioterapeuta y la familia; de la interrelación que logre este equipo, mucho dependerá la evolución posterior del enfermo.⁵⁰

En Cuba se defiende que estos pacientes pueden ser asistidos en el nivel primario de salud. El médico de la familia, en su condición de especialista en Medicina General Integral, el psicólogo, la enfermera y todos los integrantes del grupo básico están preparados para la rehabilitación integral de pacientes en EVP. A lo anterior se añaden las salas de Fisioterapia construidas en las comunidades, con todo el "arsenal"

terapéutico necesario a tal efecto. Los cuidados generales incluyen la hidratación, nutrición, ventilación e higiene; debe prestarse especial atención a las enfermedades intercurrentes que puedan aparecer y al cuidado de la piel, para evitar las úlceras de decúbito.

CONSIDERACIONES FINALES

La primera descripción verdaderamente científica del EVP se publicó en abril de 1972 en la revista *The Lancet*, en un interesante artículo que unió en su autoría a dos prestigiosos neurocientíficos: Brian Jennett y Freud Plum, quienes definieron la enfermedad como una condición clínica caracterizada por la ausencia completa de conciencia de uno mismo y del entorno, unido a ciclos de sueño-vigilia, con preservación total o parcial de las funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico.

Estos afectados se reponen de un sueño de tipo coma, tienen ciclos de sueño-vigilia con despertares, apertura de los ojos, así como reacción limitada a posturas primitivas, además de movimientos reflejos de las extremidades, sin lograr verbalizar; de manera que no están inconscientes ni en coma, en el sentido usual de la palabra, sino que están despiertos sin conciencia. Los estudios electrofisiológicos han contribuido a describir la enfermedad y los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes son las lesiones bilaterales y difusas de la corteza cerebral, los daños difusos de las conexiones intra- y subcorticales de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, y la necrosis del tálamo.

Respecto al tratamiento, aunque se han realizados innumerables ensayos clínicos, no existe en la actualidad un fármaco de elección, y los mejores resultados se han logrado con el uso del zolpidem. A pesar de los múltiples estudios realizados, el EVP constituye hoy día un verdadero reto para los neurocientíficos de todo el mundo; por ello, se debe continuar investigando sobre el tema en consonancia, de modo que se ofrezcan verdaderas soluciones que transformen el "escabroso camino" por el que transitan los pacientes en EVP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of name. *Lancet*. 1972; 299(7753): 734-7.
2. Ashwal S, Cranford R, Bernet JL, Celesia G, Coulter D, Eisenberg H, et al. Medical aspects of the persistent vegetative state (First of two parts). *New Eng J Med*. 1994; 330(21): 1499-1508.
3. Sebastián Noé 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(5): 306-13.
4. Toyoshima Y, Asano Y, Shinoda J, Takenaka S, Aki T, Iwama T. A speech expression disorder in patients with severe diffuse brain injury who emerged from a vegetative or minimally conscious state. *Brain Inj*. 2011; 25(12):1212-20.

5. Oliveira RA, Araújo S, Falcão AL, Soares SM, Kosour C, Dragosavac D, et al. Glasgow outcome scale at hospital discharge as a prognostic index in patients with severe traumatic brain injury. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(8): 604-8.
6. Owen AM. Disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 11(24): 225-38.
7. Adams RD, Roppe AH. Delirium and other acute confusional states. En: Ropper AH, Delacy Adams R, Victor M, Samuels MA. *Adam and Victor's Principles of neurology*. 9 ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2009. p. 405-25.
8. Bernat JL. Current controversies in states of chronic unconsciousness. *Neurology*. 2010; 75(18 Suppl 1): 33-8.
9. Machado C, Korein J. Persistent vegetative and minimally conscious states. *Rev Neurosci*. 2009; 20(3-4): 203-20.
10. Fernandez-Maiztegui C, Zarranz JJ. Trastornos de la vigilancia. En: Zarranz JL. *Neurología*. 4 ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 177-200.
11. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain*. 2011; 134(8): 2222-32.
12. Alberdi F, Azaldegui F, Zabarte M, García I, Atutxa L, Santacana J, et al. Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas. *Med Intensiva*. 2012; 12: 230-6.
13. Salas Rubio JH. *Traumatismo craneoencefálico: Temas*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2006. p. 13-101.
14. Lacerda Gallardo A. *Craniectomía descompresiva precoz en el trauma craneoencefálico grave [tesis doctoral]*. Camagüey: Universidad de Ciencias Médicas; 2011 [citado 31 Dic 2012].
15. Carillo Esper R, Hernández Campuzano RC, Puebla Clark JG, Castillo Heredia A. Estado vegetativo. Conceptos actuales. *Med Int Mex*. 2012; 28(2): 162-70.
16. Pignolo L, Rogano S, Quintieri M, Leto E, Dolce G. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state. *J Rehabil Med*. 2012; 44(6): 502-4.
17. Fernandez Ortega JF, Prieto Palomino MA, Garcia Caballero M, Galeas Lopez JL, Quesada Garcia G, Baguley IJ. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: clinical and prognostic implications. *J Neurotrauma*. 2012; 29(7): 1364-70.
18. Hodelín Tablada R. *Caracterización de la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente*. Santiago de Cuba: Universidad de Ciencias Médicas; 2011 [citado 2 Ene 2013].
19. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffe DC, Malmgre K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671-5.

20. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-85.
21. Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. Structural epilepsy occurrence in vegetative and minimally conscious states. *Epilepsy Res*. 2013; 103(1): 106-9.
22. Hodelín Tablada R. Pacientes en estado vegetativo persistente o estado de mínima conciencia secundarios a traumatismos craneoencefálicos. *MEDICIEGO*. 2010 [citado 1 Ene 2013]; 16(Supl 1).
23. Machado C, Estévez M, Rodríguez R, Pérez-Nellar J, Silva S, Loubinoux I, et al. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*. 2010; 75(8): 751-2.
24. Newcombe VF, Williams GB, Scoffings D, Cross J, Carpenter TA, Pickard JD, et al. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(5): 552-61.
25. Mateen FJ, Niu JW, Gao S, Li SW, Carone M, Wijdicks EF, et al. Causes and outcomes of persistent vegetative state in a Chinese versus American referral hospital. *Neurocrit Care*. 2013; 18(2): 266-70.
26. Hodelín Tablada R, Machado Curbelo C. Estado vegetativo persistente. Un nuevo reto para las Neurociencias contemporáneas. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2011; 1(1): 44-61.
27. Hodelín Tablada R, Machado Curbelo C. Sobre la vigilia y el sueño. *Rev Neurol*. 2010; 51(12): 766-7.
28. Hodelín Tablada R. Estado vegetativo persistente. Paradigma de discusión actual sobre alteraciones de la conciencia. *Rev Neurol*. 2002; 34(11): 1066-79.
29. Hodelín Tablada R. Pacientes en estado vegetativo persistente ¿vivos o muertos? Reflexiones bioéticas actuales. En: Palacios M. IV Congreso Mundial de Bioética; 2005 Nov 21-25; Gijón, España. Gijón: Sociedad Internacional de Bioética; 2005: 673-7.
30. Noirhomme Q, Soddu A, Lehembre R, Vanhauzenhuyse A, Boveroux P, Mélanie B, et al. Brain connectivity in pathological and pharmacological coma. *Front Syst Neurosci*. 2010; 4: 160-6.
31. Phillips CL, Bruno MA, Maquet P, Boly M, Noirhomme Q, Schnakers C, et al. "Relevance vector machine" consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage*. 2011; 56(2): 797-808.
32. 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: 68-73.

33. Lehembre R, Gosseries O, Lugo Z, Jedidi Z, Chatelle C, Sadzot B, et al. Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. *Arch Ital Biol.* 2012; 150(2-3): 122-39.
34. Staunton H. The vegetative state. *Ir Med J.* 2009; 102(5): 157-9.
35. Lehembre R, Marie-Aurélié B, Vanhauzenhuysse A, Chatelle C, Cologan V, Leclercq Y, et al. Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Funct Neurol.* 2012; 27(1): 41-7.
36. Bagnato S, Boccagni C, Prestandrea C, Sant'Angelo A, Castiglione A, Galardi G. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. *Clin Neurophysiol.* 2010; 121(3): 274-80.
37. Heine L, Soddu A, Gómez F, Vanhauzenhuysse A, Tshibanda L, Thonnard M, et al. Resting state networks and consciousness: alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness states. *Front Psychol.* 2012; 3: 295-301.
38. Kotchoubey B. Event-related potentials predict the outcome of the vegetative state. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(3): 477-9.
39. Cavinato M, Freo U, Ori C, Zorzi M, Tonin P, Piccione F, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Inj.* 2009; 23(12): 973-80.
40. Dougherty JH, Rawlinson D, Levy DE, Plum F. Hypoxic ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathological correlation. *Neurology.* 1981; 31(8): 591-7.
41. Dávila Maldonado L. Estado vegetativo crónico persistente. *Rev Mex Anest.* 1993; 16: 74-80.
42. Hodelín Tablada R. Del estado vegetativo persistente al estado de mínima conciencia. Presentación de una casuística. *MEDISUR.* 2010 [citado 3 Ene 2013]; 8(1 Sup.).
43. Kinney HC, Samuels MA. Neuropathology of the persistent vegetative state: A review. *J Neuropathol Experiment Neurolog* 1994; 53: 548-58.
44. Arseni C, Nereantiu F, Carp N. Persistent vegetative state after multiple trauma. A clinicopathologic study. *Acta Neurochir (Wien).* 1981; 59(1-2): 45-53.
45. Hodelín Tablada R. Vida en estado vegetativo persistente. En: Tealdi JC. *Diccionario Latinoamericano de Bioética.* Bogotá: UNESCO/Universidad Nacional de Colombia; 2007. p. 123-5.
46. Pistoia F, Mura E, Govoni S, Fini M, Sará M. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness. Is there a role for drugs? *CNS Drugs.* 2010; 24(8): 625-38.

47. Oyama H, Kito A, Maki H, Hattori K, Tanahashi K. Consciousness recovery induced by intrathecal baclofen administration after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50(5): 386-90.
48. Dénes Z, Klauber A, Both B, Lóránd E. Results of intrathecal baclofen therapy on spasticity in patients with brain injury. *Ideggyogy Sz.* 2012; 65(7-8): 243-8.
49. Ugoya SO, Akinyemi RO. The place of L-dopa/carbidopa in persistent vegetative state. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33(6): 279-84.
50. Hodelín Tablada R. Aspectos puntuales en la integración de la conciencia a propósito del estado vegetativo persistente. En: Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas. Morfovirtual 2012, La Habana, noviembre 2012 [La Habana: CENCOMED/Infomed/CNICM; 2012] [citado 3 Ene 2013].

Recibido: 16 de abril de 2013.

Aprobado: 16 de abril de 2013.

Ricardo Hodelín Tablada. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: rht@medired.scu.sld.cu