



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEURORREHABILITACIÓN



NEURORREHABILITACIÓN EN PACIENTES EN ESTADOS ALTERADOS DE LA CONSCIENCIA

RECOMENDACIONES DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEURORREHABILITACIÓN

GUÍA **5**

ISBN: 978-84-09-67723-8

Elaborado en 2023 por:



Avalada por:



COORDINADORES

- **Enrique Noé Sebastián**

Neurólogo

IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)

- **M^a Dolores Navarro Pérez**

Neuropsicóloga

IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)

COLABORADORES

- **Belén Moliner Muñoz**
Médico General
IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)
- **Myrtha O´Valle Rodriguez**
Neuropsicóloga
IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)
- **José Olaya Sanchez**
Neuropsicólogo
IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)
- **Roberto Llorens Rodriguez**
Ingeniero en telecomunicaciones.
Neurorehabilitation and Brain Research Group- Universitat politècnica de València
IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)
- **Anny Maza Pino**
Ingeniera biomédica
Neurorehabilitation and Brain Research Group- Universitat politècnica de València

PANEL DE EXPERTOS

- **Joan Ferri Campos**
Presidente SENR
Neuropsicólogo clínico
IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)
- **Rubén Rodríguez Duarte**
Vicepresidente SENR
Neuropsicólogo clínico
Instituto Charbel (Jerez)
- **Teresa Pérez Nieves**
Secretaría SENR
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Clínica San Vicente (Madrid)
- **Montserrat Bernabéu Guitart**
Vocal SENR
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Institut Guttmann (Barcelona)
- **Carolina Colomer Font**
Vocal SENR
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
IRENEA-Instituto de Rehabilitación Neurológica (Valencia)
- **Antonio Gómez Blanco**
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Centro Estatal de Atención al Daño Cerebral-CEADAC (Madrid)
- **Carlos González Alted**
Vocal SENR
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Centro Estatal de Atención al Daño Cerebral-CEADAC (Madrid)
- **Alan Juárez Belaúnde**
Vocal SENR
Neurólogo
Fundación Instituto San José (Madrid)
- **Cristina López Pascua**
Vocal SENR
Fisioterapeuta
Centro Lescer (Madrid)
- **Sara Laxe García**
Vocal SENR
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)

- **Raúl Pelayo Vergara**
Vocal SENR
Neurólogo
Institut Guttmann (Barcelona)
- **Marcos Ríos Lago**
Vocal SENR
Neuropsicólogo clínico
Hermanas Hospitalarias (Madrid)
- **Ignacio Quemada Ubís**
Psiquiatra
Red Menni de Daño Cerebral (Bilbao)

ÍNDICE

1. Justificación del estudio	16
Introducción.	16
Alcance	17
Método	18
Contenido	18
Diseño y estrategia de búsqueda	18
Nivel de evidencia y grado de recomendación	20
Formulación de las recomendaciones	21
Conflicto de intereses.	22
Bibliografía.	24
 2. Aspectos teóricos	 26
2.1. Introducción histórica	26
La era pre-1972: primeras descripciones clínicas	26
1972: el nacimiento del “estado vegetativo”	28
Post-1972: en busca de criterios diagnósticos	29
De los 90 hasta la actualidad	30
Criterios diagnósticos y descripción del Estado de Mínima Consciencia.	30
Nuevos estadios. La descripción del estado de mínima consciencia+/- y los estados de disociación cognitivo-motora	34
El concepto de “permanente”	36
Consensos y controversias actuales	40
Bibliografía.	43
2.2. Epidemiología.	47
Introducción.	47
Prevalencia	48
Incidencia	52
Bibliografía.	55
2.3 Bases neurobiológicas	58
El ser y el estar consciente	58
Las redes internas y externas.	61
El modelo del circuito mesial	62
Neuropatología	64
Coma	64
Estado vegetativo/Síndrome de Vigilia sin respuesta.	64

Estado de Mínima Consciencia.	.67
Disociación cognitivo-motora	.68
Bibliografía.	.69
3. Recomendaciones.	.72
3.1 Dimensión I: Evaluación clínica	.72
Introducción.	.72
Coma	.74
Estado vegetativo/Síndrome de Vigilia sin respuesta	.75
Estado de Mínima Consciencia	.77
Los Estados de Mínima Consciencia + y –	.79
Criterios de superar el estado de EMC.	.80
Otras condiciones clínicas	.81
Síndrome del cautiverio, enclaustramiento o Locked-in	.81
Mutismo acinético	.81
Disociación cognitivo-motora, cognición encubierta, EMC funcional o EMC* .82	
Síndrome confusional post-traumático.	.83
Recomendaciones basadas en las Guías de Práctica Clínica.	.85
Recomendaciones de la SENR	.97
Bibliografía.	100
3.2 Dimensión II: Exploraciones complementarias.	.102
Introducción.	102
Pruebas de neuroimagen	102
Neuroimagen anatómica o estructural	103
Neuroimagen metabólica.	103
Neuroimagen funcional	104
Pruebas de electroencefalografía	106
Análisis espectral y bandas de potencia	106
Análisis temporal: potenciales evocados	108
Recomendaciones basadas en las Guías de Práctica Clínica.	110
Recomendaciones de la SENR	115
Bibliografía.	116
3.3 Dimensión III: Pronóstico	.124
Introducción.	124
Recuperación de la consciencia	124

Recuperación de la función	129
Mortalidad	131
Recomendaciones basadas en las Guías de Práctica Clínica	137
Recomendaciones de la SENR	141
Bibliografía	143
3.4 Dimensión IV: Intervenciones terapéuticas.	151
Introducción	151
Tratamiento farmacológico	153
Amantadine	153
Zolpidem	154
Estimulantes	155
L-dopa, agonistas dopaminérgicos y apomorfina	156
Baclofeno	157
Otros fármacos	158
Estimulación cerebral no-invasiva	158
Estimulación transcraneal por corriente directa	158
Estimulación magnética transcraneal	159
Estimulación del nervio vago	161
Otras técnicas de estimulación no invasiva	161
Estimulación cerebral invasiva	162
Estimulación medular invasiva	164
Terapia celular	164
Estimulación sensorial y musicoterapia	165
Recomendaciones basadas en las Guías de Práctica Clínica	168
Recomendaciones de la SENR	179
Bibliografía	183
4. Resumen de recomendaciones	195
Dimensión I: Evaluación clínica	195
Dimensión II: Pruebas complementarias	197
Dimensión III: Pronóstico	198
Dimensión IV: Intervenciones terapéuticas	200
5. Anexo I	205
Escala de Recuperación del Coma-Revisada	205

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AAN: American Academy of Neurology (Academia Americana de Neurología)
ACRM: American Congress of Rehabilitation Medicine (Congreso Americano de Medicina Física y Rehabilitación)
AMA: American Medical Association (Asociación Americana de Medicina)
ATV: Área Tegmental Ventral
BI (escala): Barthel Index (Índice de Barthel)
CAM-UCI (escala): Confusion Assessment Method (Método de Evaluación del estado confusional)
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
CPFDL: Corteza prefrontal dorsolateral
CRS-R (escala): Coma Recovery Scale-Revised (Escala de Recuperación del Coma-Revisada)
CRS-R Arousal Facilitation Protocol (escala): Protocolo de facilitación de la consciencia de la CRS-R
DCA: Daño cerebral adquirido
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales)
DRS (escala): Disability Rating Scale (Escala de Medida de la Discapacidad)
EACp: Estados alterados de la consciencia (prolongados)
EAN: European Academy of Neurology (Academia Europea de Neurología)
EEG: Electroencefalograma
EEUU: Estados Unidos de Norteamérica
EMC: Estado de Mínima Consciencia
EV: Estado Vegetativo
FAST: Familiar Auditory Stimulation Training
FDG-PET: Tomografía de emisión de positrones con Fluoro-desoxiglucosa
FIM (escala): Functional Independence Measure (Medida de Independencia Funcional)
fMRI: Functional magnetic resonance imaging (resonancia magnética funcional)
FNIRS: Functional near infrared spectroscopy (espectroscopía de infrarrojo cercano)
FOUR (escala): Full Outline of UnResponsiveness (Escala Completa de falta de Respuesta)
GB: Great Britain (Gran Bretaña)

GCS (escala): Glasgow Coma Scale (Escala de Coma de Glasgow)

GOS-E (escala): Glasgow Outcome Scale-Extended (Escala de Resultados de Glasgow Extendida)

IBIA: International Brain Injury Association

LC: Locus Coeruleus

LIFU: Low-intensity focused ultrasound (ultrasonidos focales de baja intensidad)

M1: Corteza Motora Primaria

MATADOC (escala): Music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness (herramienta musicoterapéutica de detección de consciencia en pacientes en estado alterado de la consciencia)

MBT (escala): Motor Behavior Tool (herramienta de evaluación de la conducta motora)

MMN: Mismatch negativity

MSTF: Multi-Society Task Force

NA: Noradrenalina

NIDILRR: National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research (Instituto Nacional de Investigación en Discapacidad, Vida Independiente y Rehabilitación)

NBM: Núcleo basal de Meynert

NCS-R (escala): Nociception Coma Scale (Escala de dolor en el coma)

NPP: Núcleo Pedúnculo-Pontino

PEA: Potenciales evocados auditivos

PEV: Potenciales evocados visuales

PESS: Potenciales evocados somatosensoriales

PET: Positron emission tomography (tomografía de emisión de positrones)

PIC: Presión intracraneal

PMH (tasa): Por millón de habitantes

RCP: Royal College of Physician (Real Colegio de Médicos)

SARA: Sistema de Activación Reticular Ascendente

SER: Serotonina

SENAR: Sociedad Española de Neurorrehabilitación

SMART (escala): Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique

SN: Sustancia Negra

SVSR: Síndrome de Vigilia sin Respuesta

TCE: Traumatismo craneoencefálico

tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation (estimulación transcraneal por corriente directa)

TMS: Transcranial Magnetic Stimulation (estimulación magnética transcraneal)

UK: United Kingdom (Reino Unido)

USA: United States of America (Estados Unidos de Norteamérica)

VNS: Vagus Nerve Stimulation (estimulación nervio vago).

WHIM (escala): Wessex Head Injury Matrix (Matriz de Daño Cerebral de Wessex)

WMA: World Medical Association (Asociación Médica Mundial)

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Guías incluidas en el estudio	23
Tabla 2	Criterios de Estado vegetativo de la Multi-Society Task Force (1994)	31
Tabla 3	Criterios de Estado vegetativo y de Estado de Mínima Respuesta del Congreso Médico Americano Rehabilitación (1995)	32
Tabla 4	Criterios de Estado de Mínima Consciencia del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup (1995)	33
Tabla 5	Criterios de Estado de Mínima Consciencia del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup (2002)	34
Tabla 6	Criterios de Estado de Mínima Consciencia+ y –	35
Tabla 7	Criterios diagnósticos de Estado vegetativo: Comité de Asuntos Éticos de la Asociación Americana de Neurología (1993)	37
Tabla 8	Criterios de Estado Vegetativo del Royal College of Physicians (1996)	38
Tabla 9	Criterios de Estado Vegetativo del Royal College of Physicians (2003)	39
Tabla 10	Resumen de los principales hitos alcanzados en la historia médica de los EAC	42
Tabla 11	Tasas de prevalencia de estado vegetativo (EV) y estado de mínima consciencia (EMC) por millón de habitantes (PMH) de acuerdo a la bibliografía publicada hasta la fecha	52
Tabla 12	Tasas de Incidencia anual (casos nuevos por millón de habitantes) de pacientes en EV/SVSR en diferentes momentos después de la lesión	53
Tabla 13	Criterios clínicos diagnósticos para el síndrome de vigilia sin respuesta	75
Tabla 14	Resumen de comportamientos típicos que pueden ocurrir en el SVSR	76
Tabla 15	Criterios de EMC del Royal College of Physicians (2020)	78
Tabla 16	Criterios de EMC + del Royal College of Physicians (2020)	79
Tabla 17	Cuadro resumen de los criterios diagnósticos en los estados alterados de la consciencia	80
Tabla 18	Características clínicas de los estados alterados de la consciencia	84
Tabla 19	Evaluación en los EAC. Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia	85
Tabla 20.	Exploraciones complementarias en los EAC. Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia	110
Tabla 21	Predictores de recuperación en pacientes en EV/SVSR y EMC	126
Tabla 22	Estudios de mortalidad en EV/SVSR y EMC	132
Tabla 23.	Pronóstico en los EAC. Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia	137
Tabla 24.	Intervenciones terapéuticas en los EAC. Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia	168

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de flujo de la selección de estudios	22
Figura 2	Niveles de "Arousal" y "Awareness" en los Estados Alterados de Consciencia	60
Figura 3	Bases neurobiológicas del "ser y estar conscientes"	60
Figura 4	Principales redes implicadas en la percepción consciente de estímulos internos o externos	62
Figura 5	Principales circuitos involucrados en el procesamiento consciente en condiciones de salud (arriba) y enfermedad (abajo)	63
Figura 6	Correlatos neuropatológicos más frecuentemente descritos en los pacientes con EAC en función de la etiología	66
Figura 7	Nosología propuesta de las entidades diagnósticas tras el coma	74
Figura 8	Principales intervenciones terapéuticas en pacientes en estado alterado de consciencia	152
Figura 9	Principales intervenciones terapéuticas en pacientes en EAC	152

NEURORREHABILITACIÓN EN PACIENTES EN ESTADOS ALTERADOS DE LA CONSCIENCIA

**Recomendaciones de la Sociedad Española de
Neurorrehabilitación (SENOR)**

1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1.1 JUSTIFICACIÓN Y METODOLOGÍA EMPLEADA

INTRODUCCIÓN

Los estados alterados de la consciencia (EAC) suponen un reto clínico en términos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Desde la descripción en 1972 del “Estado Vegetativo” (EV) por Bryan Jennet y Jeff Plum¹, hasta bien entrado este siglo, la visión clínica de estos pacientes ha estado dominada por una concepción unitaria de la consciencia en consonancia con muchas de las teorías de segregación funcional que trataban de explicar la naturaleza del funcionamiento cerebral en aquella época. **La descripción en 1997²** y la posterior clasificación diagnóstica en 2002 de los **Estados de Mínima Consciencia (EMC)** por el grupo de ASPEN, supuso una auténtica revolución conceptual³. La presencia de estos pacientes, suponía eliminar el concepto categórico de la consciencia y asumir la recuperación de la misma como un proceso gradual que cuadraba más con las nuevas teorías de integración funcional que comenzaban a surgir a finales del pasado siglo en base a los estudios de conectividad cerebral auspiciados por las nuevas técnicas de neuroimagen⁴.

A pesar de que la descripción del EMC incluye características clínicas y pronósticas claramente diferenciadas, aun hoy en día sigue persistiendo un alto índice de errores diagnósticos y con frecuencia estos pacientes **son excluidos de los programas de neurorrehabilitación convencionales reforzando la idea de “profecía autocumplida”⁵**. En estos últimos años, el interés clínico en esta población ha sido creciente y fruto de ello numerosos países de nuestro entorno han dedicado un especial esfuerzo en establecer sistemas específicos de atención a estos enfermos capaces de garantizar el grado de expertez que precisan sus cuidados. Fruto de este interés, distintas entidades científicas a uno y otro lado del océano, han publicado o se han visto obligadas a actualizar sus “Guías Clínicas” adaptando sus recomendaciones a los continuos cambios que las recientes investigaciones centradas en esta población han arrojado. En nuestro país, no existen criterios consensuados de gestión de las intervenciones de rehabilitación de estos pacientes, así como de asistencia en el ámbito socio-sanitario. A modo de ejemplo, a nivel epidemiológico desconocemos las cifras de incidencia, prevalencia, o supervivencia; a nivel clínico no existen guías nacionales ni protocolos que guíen la práctica clínica; y a nivel asistencial no existen programas específicos ni planes estratégicos a nivel local, regional o estatal dirigidos a esta población.

El presente estudio pretende, en consonancia con los anteriores trabajos de la Sociedad Española de Neurorrehabilitación (SENRR), guiar la práctica clínica en Neurorrehabilitación de los pacientes EAC de

acuerdo al mejor y más reciente grado de evidencia disponible a día de hoy. El objetivo de los autores, a instancias de las indicaciones de la SENR, no es otro que dotar al clínico responsable del manejo de estos enfermos, de información objetiva, que permita la toma de decisiones y la transmisión de información práctica que garantice el mejor cuidado en términos de eficacia, el ajuste de expectativas y la planificación de recursos y necesidades en función del perfil clínico individual de esta población, hecho especialmente relevante teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes tienen un pronóstico de dependencia elevado. Para ello, los autores han revisado y extraído la información y el grado de evidencia referente a cuatro aspectos considerados de forma consensuada como básicos en la Neurorrehabilitación de pacientes en EAC (valoración, uso de exploraciones complementarias, pronóstico y tratamiento), a partir de las **guías y documentos de consenso de diferentes entidades nacionales e internacionales publicados en estos últimos siete años (2015-2022)**.

ALCANCE

La presente guía pretende cubrir algunos aspectos relevantes en el manejo del proceso rehabilitador de **personas adultas (>16 años) en estado alterado de consciencia prolongado (>4 semanas)** de cualquier origen.

La presente guía **NO incluye** aspectos relacionados con:

- Recomendaciones detalladas de a) **técnicas neuroquirúrgicas** específicas (p. ej.: indicaciones de craniectomía, monitorización de PIC, etc.); b) aspectos específicos relativos a **síntomas o déficits que estos pacientes comparten con otros pacientes con daño cerebral adquirido** y que se abordan en otras guías de práctica clínica (p. ej.: manejo del dolor o la espasticidad, etc.) (ver GUIA SENR-3), c) **técnicas diagnósticas o terapéuticas concretas** (p. ej.: recomendaciones para el uso de EEG o potenciales evocados en el paciente en coma, revisión sistemática sobre el uso de técnicas de estimulación cerebral no invasiva, etc.).
- Manejo de la **población infantil en EAC**.
- Recomendaciones **éticas o legales** específicamente relacionadas con la legislación vigente en el país de elaboración de cada guía (p. ej.: retirada de nutrición-hidratación, etc.).
- **Aspectos organizativos o modelos asistenciales** particulares del entorno del estudio en cuestión (para ello ver GUIA SENR-2 y 4).

La presente guía se ha elaborado considerando como audiencia potencial tanto a los profesionales clínicos involucrados en el cuidado diario de estos pacientes, como a los responsables encargados de proveer de servicios a esta población, e incluso puede servir como documento de referencia para los familiares de pacientes en EAC.

MÉTODO

En enero de 2021 y bajo la supervisión de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurorehabilitación (SENR) se estableció un grupo de trabajo compuesto por cinco miembros de la Sociedad, bajo la dirección de dos coordinadores con más de 20 años de experiencia clínica e investigadora en neurorehabilitación, encargados de la selección de contenidos y de la búsqueda de recursos bibliográficos con los que elaborar el documento. A lo largo de 2021 y 2022 el grupo de trabajo ha mantenido contacto presencial y online para definir el marco de actuación de la guía y los diferentes contenidos propuestos.

Contenido

El contenido de la presente guía se ha estructurado en base a **cuatro aspectos** o dimensiones consensuadas como “clínicamente relevantes” por el equipo designado para la elaboración de la guía y que rigen la dinámica de funcionamiento de los profesionales y servicios en el ámbito de la atención a los pacientes en EAC prolongado. Estas preguntas han conformado la base de la búsqueda sistemática de literatura con la que se ha elaborado el presente texto. El documento se estructuró de forma consensuada en torno a las siguientes cuestiones o dimensiones:

1. Dimensión I. Evaluación clínica

¿Cuáles son los aspectos clínicos relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

2. Dimensión II. Pruebas complementarias

¿Qué exploraciones complementarias deben emplearse en la evaluación de esta población?

3. Dimensión III. Pronóstico

¿Cuál es el pronóstico en términos de mortalidad, recuperación de la consciencia y funcionalidad de estos pacientes? ¿Qué variables predictoras deben tenerse en cuenta en cada uno de estos aspectos?

4. Dimensión IV: Intervenciones terapéuticas

¿Cuáles son y que grado de evidencia tienen las principales intervenciones terapéuticas que actualmente pueden emplearse en el tratamiento de estos pacientes?

Diseño de estudio y estrategia de búsqueda

La metodología empleada para la elaboración de la presente guía ha seguido los pasos establecidos por la SENR para la elaboración de documentos de consenso. Los estudios publicados susceptibles de inclusión fueron identificados por los dos coordinadores a través de Pubmed y otras bases de datos de Búsqueda de Evidencia (MEDLINE en Ovid, CINAHL-EBSCO, Web of Science, PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials y Cochrane Stroke Group Trials Register en el periodo de diciembre de 2015 a diciembre de 2022. La estrategia

de búsqueda incluyó los siguientes Medical Subject Headings (MeSH) – por sus siglas en inglés: “disorders of consciousness” “vegetative state” “minimally conscious state” con filtros para “guidelines”, “recommendations”, “best practice” and “consensus”. Los términos de búsqueda se adaptaron a cada una de las bases de datos de búsqueda (ej: “disorders of consciousness” [Title] OR “vegetative state” [Title] OR “minimally conscious state” [Title] AND (“guidelines” [Title] OR “recommendations” [Title] OR “consensus” [Title])).

Los mismos criterios de búsqueda se emplearon también en webs de sociedades profesionales de rehabilitación y en otros repositorios de guías de práctica clínica incluyendo: Guidelines International Network (<https://g-i-n.net>), National Guideline Clearinghouse (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>), National Collaborating Centre for Chronic Conditions (<https://www.guidelinecentral.com/>). Finalmente, empleando el buscador Google y aplicando los términos, “[estado alterado de la consciencia]” “[estado vegetativo]” “[Síndrome de vigilia sin respuesta]” “[estado de mínima consciencia]” “[guía]” se revisaron los diferentes documentos accesibles en la red tanto en inglés como en castellano tanto en países europeos como en Australia, Sudamérica, EEUU y Canadá.

En caso necesario, otros recursos fueron identificados a través de cualquier otra fuente, especialmente a través del análisis individual de las referencias de los artículos inicialmente seleccionados. Tras una primera selección en base a los criterios de búsqueda referidos se realizó un proceso de revisión de los documentos filtrados en base a los siguientes criterios de selección:

1. La Guía de Práctica Clínica (GPC) **se edita bajo el auspicio de una sociedad o asociación de profesionales de la salud** bien sea pública o privada, o una agencia gubernamental.
2. Las recomendaciones contenidas en la GPC se basan en la búsqueda sistemática de la literatura y revisión de la **evidencia científica** publicada en artículos “peer-reviewed” o en alguna revisión sistemática publicada en los siete años previos a la publicación de la Guía (de acuerdo a los criterios de inclusión de PEDro Physiotherapy Evidence Database).
3. La GPC contiene apartados sistemáticos que incluye **recomendaciones estrategias o información para guiar la toma de decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento** de pacientes en régimen de ingreso o ambulatoria en EAC.
4. Publicadas en **Ingles o Castellano** desde 2015 a diciembre de 2022.

Los estudios potencialmente relevantes fueron seleccionados para su recuperación con el fin de evaluar su idoneidad atendiendo a los criterios citados anteriormente. En total se identificaron un total de 48 artículos entre todas las bases de datos, una vez descartados los duplicados. De ellos, 31 fueron excluidos tras la lectura del título y resumen.

De los 17 artículos resultantes se realizó la lectura del texto completo, para acabar filtrando finalmente los artículos que formarían parte de este trabajo, a raíz de los criterios de inclusión establecidos (**Figura 1**). Al final del proceso, **se seleccionaron 7 artículos correspondientes a 5 GPC** que fueron las incluidas finalmente en el estudio.

En la **Tabla 1** se muestra una síntesis de los estudios que cumplían los criterios de inclusión determinados para esta revisión, destacando los aspectos más relevantes de cada uno de ellos.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

La evaluación de la calidad de la evidencia nos permite conocer el grado de confianza que tenemos en los resultados de la literatura. En la mayoría de las GPC, las recomendaciones reciben una calificación en función del diseño de los estudios que proporcionan la evidencia. El problema con este tipo de aproximaciones, es que la fortaleza de cada recomendación, depende únicamente del diseño del estudio e ignora otras características importantes de la evidencia que pueden ser relevantes en beneficio de la población total de personas con DCA. Obviamente, ninguna directriz clínica puede explicar cada eventualidad, y las recomendaciones aquí expuestas deben tomarse como consejos que informan al clínico, al paciente y a cualquier otro usuario, y no como reglas rígidas. Tal y como proponen los propios principios de la MBE, el clínico sigue siendo responsable de interpretar las recomendaciones teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada caso y situación, su propia experiencia personal, las demandas personales de cada paciente, y siempre considerando que pueden existir nuevas pruebas que puedan alterar la recomendación.

Las GPC seleccionadas en la revisión bibliográfica, **fueron asignadas a los cinco colaboradores** seleccionados en función de su experiencia. De la información contenida en cada guía, se solicitó a cada colaborador **que extrajera el nivel de evidencia y el grado o fuerza de las recomendaciones** que cada una de ellas contenía respecto a cada una de las preguntas previamente consensuadas. **La información aportada por cada colaborador fue organizada por los coordinadores y el resultado final fue sometido a una segunda revisión a cargo de cada autor.** El resumen de la información extraída en este proceso se plasmó en forma de "Tabla de Recomendaciones" y sirvió para que **de manera consensuada el grupo de expertos redactara, para cada una de las preguntas planteadas, un conjunto de recomendaciones basada en el mayor grado de evidencia posible.**

En la mayoría de los Guías seleccionada el grado de recomendación ha seguido criterios basados en la fiabilidad metodológica de la fuente de la evidencia empírica (p. ej.: National Health and Medical Research Council, Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford), si bien algunas de las guías incluidas elaboran sus recomendaciones de

acuerdo a otros sistemas entre los que destaca, por su relevancia e impacto en las Guías publicadas en estos últimos años, el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). A efectos didácticos, el grado de recomendación o evidencia de cada afirmación se graduó con una escala de color donde:

- El color verde refleja una **“nivel de recomendación alto”** (estudios con la clasificación grado A o I, aspectos “CLAVE” o recomendación “FUERTE con evidencia moderada/alta” según GRADE).
- El color naranja un **“nivel de recomendación medio”** (estudios con la clasificación grado B ó II ó “FUERTE con evidencia baja” ó “DEBIL con evidencia alta” según GRADE).
- El color rojo un **“nivel de recomendación bajo”** (estudios con la clasificación grado C ó menor ó III-IV ó “DEBIL” según GRADE).

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Una vez elaboradas las recomendaciones iniciales, para la formulación final de las mismas se empleó la metodología del “*Modified Nominal Group Technique*”. El proceso de consenso se llevó a cabo en dos etapas. El equipo de **revisores estuvo compuesto por trece expertos miembros de la junta directiva de la SENR** en estos últimos diez años. En la primera etapa, todos los expertos **recibieron por correo electrónico un resumen** de la evidencia disponible sobre los aspectos priorizados (evaluación, exploraciones complementarias, pronóstico y tratamiento) **y un enlace online** con una propuesta de recomendaciones elaboradas por los cinco colaboradores y los dos coordinadores en base a la evidencia disponible recogida en las guías seleccionada y a su experiencia clínica. Además, se envió también una explicación general de la metodología. El cuestionario online incluía una hoja de clasificación del grado de acuerdo de cada una de las recomendaciones, utilizando una **escala de 9 puntos de tipo Likert: 1-3 (recomendación inapropiada), 4-6 (recomendación incierta) y 7-9 (recomendación apropiada)**. En esta fase, las recomendaciones fueron sometidas a una primera ronda de votación individual por los participantes. El grupo de trabajo tenía la posibilidad de añadir nuevas recomendaciones o modificar las ya propuestas si estaban en desacuerdo. **Toda recomendación, valorada por al menos un 75% de los expertos como “apropiada” (puntuación: 7-9) se consideró como aceptada y por tanto solo susceptible de cambios menores.** En una segunda etapa, se estableció que, en caso necesario, **las recomendaciones con menos del 75% de acuerdo se volvieran a redactar con vistas a una segunda votación.** Finalmente, se estableció que las recomendaciones que no consiguieran la aprobación en esta fase final no fueran incluidas en el consenso.

Resultado

En total se elaboraron **40 recomendaciones**. El porcentaje de acuerdo entre expertos alcanzó una puntuación superior al 75% en todos los casos en la primera votación por lo que no fue necesario una segunda ronda de votaciones. En tan solo **dos recomendaciones el porcentaje de acuerdo fue del 90%**, siendo en el resto del 100% con rangos de puntuaciones medias en cada recomendación entre 8.3 a 9 (rango 1-9). En cada una de las recomendaciones finales se muestra la media del acuerdo obtenido y la media de la puntuación total (rango: 1-9).

CONFLICTO DE INTERESES

La presente guía se ha desarrollado a instancias de la Sociedad Española de Neurorehabilitación (SENOR). Para el desarrollo de la misma no se ha recibido financiación de ninguna entidad pública o privada. La SENOR mantiene su independencia editorial. Ninguno de los autores responsables declara conflicto de intereses que pueda haber influido en las recomendaciones expuestas.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios

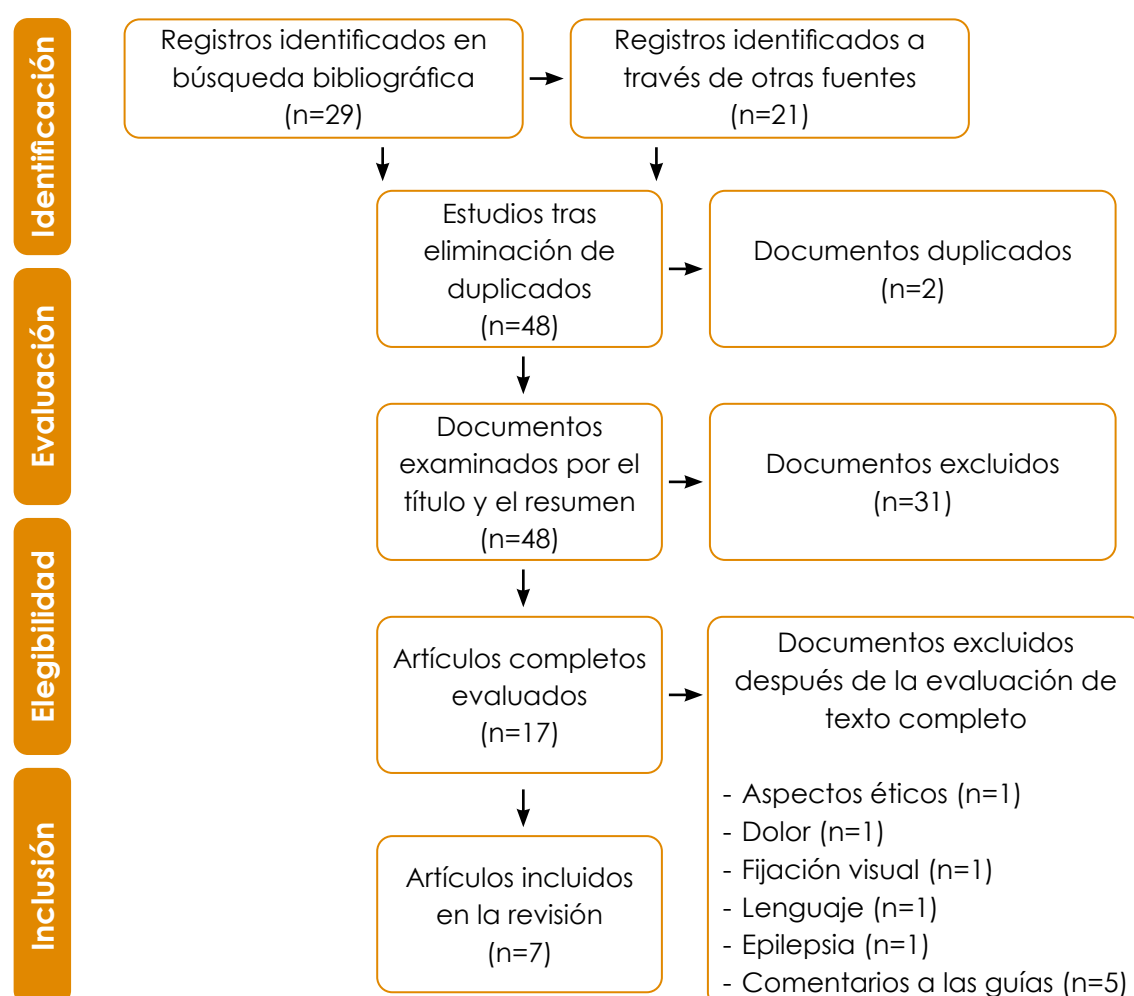


Tabla 1: Guías incluidas en el estudio

Autor	País	Contenido	Fecha	Idioma
EAN ⁶	Europa	Daño Cerebral Adquirido	2020	Inglés
ACRM y NIDILRR (TBIMS) ⁷	USA	Daño Cerebral Adquirido	2020	Inglés
RCP ⁸	UK	Daño Cerebral Adquirido	2020	Inglés
AAN, ACRM y NIDILRR ⁹⁻¹¹	USA	Daño Cerebral Adquirido	2018	Inglés
INESS-ONF ¹²	Canadá	TCE	2018	Inglés

Autor: Autor, sociedad o autoridad responsable de la edición de la guía (referencia).

País: lugar geográfico basado en el país o región de origen. **Contenido:** Población a la que hace referencia las recomendaciones del documento. **Fecha:** Año de publicación de la última actualización del documento.

AAN: American Academy of Neurology. **ACRM:** American Congress of Rehabilitation Medicine. **EAN:** European Academy of Neurology. **INESS-ONF:** Institute National D'excellence en Santé et en Services Sociaux – Ontario Neurotrauma Foundation. **NIDILRR (TBIMS):** National Institute on Disability, Independent Living and Rehabilitation Research (Traumatic Brain Injury Model Systems). **RCP:** Royal College of Physician. **TCE:** Traumatismo craneoencefálico. **UK:** Reino Unido. **USA:** Estados Unidos de Norteamérica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: A Syndrome in Search of a Name. *The Lancet*. 1972;299(7753):734–7.
2. Giacino JT., Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma and Rehabilitation*. 1997;12:36–51.
3. Giacino JT., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennet B., Kat D I., et al. The minimally conscious state Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3), doi: 10.1212/WNL.58.3.349
4. Farisco M., Laureys S., Evers K. The Intrinsic Activity of the Brain and Its Relation to Levels and Disorders of Consciousness. *Mind & Matter* Vol. 15(2), pp. 197–219
5. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009;9:35, doi: 10.1186/1471-2377-9-35.
6. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741–56, doi: 10.1111/ene.14151.
7. Giacino JT., Whyte J., Nakase-Richardson R., Katz DI., Arciniegas DB., Blum S., et al. Minimum Competency Recommendations for Programs that Provide Rehabilitation Services for Persons with Disorders of Consciousness: A Position Statement of the American Congress of Rehabilitation Medicine and the National Institute on Disability, Independent Living and Rehabilitation Research Traumatic Brain Injury Model Systems. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(6):1072–89, doi: 10.1016/j.apmr.2020.01.013.
8. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: national clinical guidelines. London; 2020.
9. Giacino JT., Katz DI., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. by the American Congress of Rehabilitation Medicine Board of Governors on April 30, 2018; by the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research Review Committee on April 5, 2018; and by the AAN Institute Board of Directors on May 2, 2018. *Academy of Physical Medicine and Rehabilitation on. American College of Surgeons Committee on Trauma* on July. 2018;91:461–70, doi: 10.1212/WNL.0000000000005928.

10. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91(10):450–60, doi: 10.1212/wnl.0000000000005926.
11. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; The American Congress of Rehabilitation Medicine; And the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation. *Neurology*. 2018;91(10):461–70, doi: 10.1212/WNL.0000000000005928.
12. Bayley MT., Lamontagne ME., Kua A., Marshall S., Marier-Deschênes P., Allaire AS., et al. Unique features of the INESSS-ONF rehabilitation guidelines for moderate to severe traumatic brain injury: Responding to users' needs. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2018;33(5):296–305, doi: 10.1097/HTR.000000000000428.

2 ASPECTOS TEÓRICOS

2.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

LA ERA PRE-1972: PRIMERAS DESCRIPCIONES CLÍNICAS

La consciencia 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 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 bajo-relieves 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 cuando disponemos de la primera referencia en la literatura médica sobre estados prolongados de alteración de la consciencia. En 1899 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 craneoencefálico (TCE)¹.

A partir de 1940, aparecen en la literatura algunas descripciones de casos aislados con estados prolongados de pérdida de consciencia después de un TCE preferentemente. 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 Krestschmer² y posteriormente por Gerstenbrand para describir el estado de dos pacientes con periodos de vigilia, pero sin aparente contenido consciente. La descripción inicial de Krestschmer incluía dos pacientes con una afectación cortical masiva, en un caso por un disparo y en otro por una panencefalitis subaguda. Muy acertadamente, Krestschmer 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 apálico* 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 syndrome*”) 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 Krestschmer, en 1941, Hugh Cairns introdujo el término “*mutismo acinético*” (del inglés: “*akinetetic 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 quiste (craniofaringioma) de III ventrículo³. La controversia sobre las bases neuropatológicas, con casos de predominio de afectación troncoencefálica y casos con afectación predominante fronto-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 consciencia*", 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 prolonge*") 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** acontece una auténtica revolución en los cuidados intensivos que genera un incremento significativo en el número de casos con alteración crónica de la consciencia. En ese año, **Bjorn Ibsen** emplea un novedoso sistema de **ventilación asistida** para tratar enfermos con poliomielitis avanzada y afectación neuromuscular respiratoria⁴. 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) pasa 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 empleo 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. Este término se reservó de acuerdo a los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV (en el original en inglés "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* o *DSM*") para aquellos casos de origen postraumático 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 consciencia. El DSM-5

ha modificado sustancialmente los criterios introduciendo el concepto de “*trastorno neurocognitivo*”, sustituyendo al término “*demencia post-traumática*” de las versiones anteriores.

Durante los años siguientes una gran variedad de nombres, entre los que destacan: “*estados de alteración crónica de la consciencia*” (del inglés: “*chronic conscious disturbances*”), “*coma vigil*” (del francés: “*vigilant coma*”), “*hipersomnia prolongada o continua*” (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 estado⁷.

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***” (EV) (del inglés: “*persistent vegetative state*”) ⁸. El concepto de sistema nervioso vegetativo del que el término emplea el nombre se retrotrae 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 los autores por distintas razones que pueden ser de interés. Los términos “descebración” y “decorticación” se descartaron por reflejar únicamente una disfunción motora (postural) más que una alteración del estado de consciencia. 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 consciencia, por la variabilidad de su presentación y por la posibilidad de recuperación. El término “apático” (que infiere una afectación del paleocórtex) 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 o GOS”), propuesta por Jennett y Bond en 1975⁹. 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 de “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.

POST-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”) e “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. **En 1982, la Comisión del Presi-**

dente para el estudio de los problemas Éticos en Medicina, Biomedicina y en Investigación en Conducta americana 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 American Academy of Neurology (AAN) y la World Medical Association (WMA)** se posicionan al respecto¹³. 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 autoconsciencia o interacción con el entorno, etc.); en segundo lugar, sugiere que dichos cambios se deben a un normo 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. El comunicado de la AAN, aunque no se posiciona inicialmente en periodos de tiempo concretos, abre el debate científico sobre el periodo de tiempo prudencial para determinar la irreversibilidad de estos cuadros. En este sentido, el comunicado de la WMA emitido ese mismo año, ya definió el término “estado vegetativo persistente” como un estado de pérdida de consciencia crónica, prolongada durante al menos doce meses. En este contexto, **el American Medical Association (AMA) Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs publicó en 1990** su “documento sobre retirada o mantenimiento de medidas de soporte vital en el estado vegetativo persistente” y propone unos primeros criterios diagnósticos¹⁴. De acuerdo a este documento el término persistente se aplicaba transcurrido más de “unas pocas semanas”.

DESDE LOS 90 HASTA LA ACTUALIDAD

Criterios diagnósticos y descripción del estado de mínima consciencia

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, 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)**^{15,16}. 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 2**). 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 WMA 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.

Tabla 2: Criterios de Estado vegetativo de la Multi-Society Task Force (1994).

DEFINICIÓN

El estado vegetativo es una situación de **ausencia completa de consciencia 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

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

DURACIÓN

Puede considerarse **permanentes** 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 paralelo al trabajo desarrollado por la AAN y el MSTF, en 1995 el Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del Congreso Americano de Medicina Física y Rehabilitación (en el original en inglés "*American Congress of Rehabilitation Medicine o ACRM*"), publica su posición al respecto del diagnóstico de estos estados (**Tabla 3**)¹⁷. Entre las conclusiones más relevantes 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 interaccionar con el entorno bien de forma espontánea bien al ser estimulados se eligió el término de pacientes en "*Mínima Respuesta*" (en el original en 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 respuesta. Esos pacientes en mutismo acinético presentaban seguimiento visual, y escasas respuestas verbales y motoras tanto espontáneas como a la orden.

Tabla 3: Criterios de Estado vegetativo y de Estado de Mínima Respuesta 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 optokinetica en todo el campo).
- Los criterios anteriores no son secundarios al uso de sustancias o fármacos paralizantes.

ESTADO DE MÍNIMA RESPUESTA (Al menos cumple 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,

O

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 ACRM (**Tabla 4**)¹⁸. El grupo de Aspen incluyó representantes de distintas especialidades destacando neurología, neurocirugía, neuropsicología, medicina física y rehabilitación, enfermería, y bioética. Posteriormente, centró su atención en el subgrupo de pacientes que el documento del ACRM 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 Consciencia (EMC)** (en el original en inglés “*Minimally Conscious State*”), con el objeto de resaltar la voluntariedad de las respuestas emitidas y definió los primeros criterios clínicos de esta entidad, así como las herramientas diagnósticas, entre las que se encontraba la Escala de Recuperación de coma (del inglés original “**Coma Recovery Scale o CRS**”) propuesta por **Giacino y cols en 1991**¹⁹.

Tabla 4: Criterios de Estado de Mínima Consciencia del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup (1995).

CRITERIOS DE ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA (Al menos cumple una)

- 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 consistente al estímulo aplicado y no pueden atribuirse a una respuesta refleja.

Paralelamente, el grupo publicó en la revista *Neurology* en el año **2002** los **criterios definitivos de EMC**²⁰. De acuerdo al consenso de 2002 los pacientes en estado de mínima consciencia debían demostrar mínimos pero discernibles actos, conductas o respuestas, sugestivas de autoconsciencia o consciencia 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 (CRS-R)**²¹ que a día de hoy y de acuerdo a las últimas recomendaciones del **Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del ACRM y la EAN**, es la escala de elección para la valoración de estos pacientes²². Esta escala fue validada al castellano en 2012 por Noé y cols.²³ (**ANEXO I**) y adaptada a población pediátrica en el 2019²⁴.

Tabla 5: Criterios de Estado de Mínima Consciencia del Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup (2002).

CRITERIOS CLÍNICOS IMPRESCINDIBLES DE EMC (Al menos cumple uno)

Existe evidencia de limitada, pero claramente discernible de consciencia de uno mismo o del entorno de forma sostenida y reproducible a través de UNA o MAS de las siguientes respuestas:

- 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 a 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 a su forma y tamaño.
 - Fijación visual sostenida o seguimiento ante estímulos móviles.

EMERGENCIA DE ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA (Al menos cumple uno)

- 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?).
- 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).

Nuevos estadios. La descripción del estado de mínima consciencia+/- y los estados de disociación cognitivo-motora

En 2011 Bruno y cols.²⁵, en reconocimiento a la heterogeneidad de respuestas que presentan los EMC, propusieron **dos subcategorías (EMC+/EMC-)**, en base a la presencia o ausencia, respectivamente, de evidencias de lenguaje de acuerdo a los criterios de la CRS-R (**Tabla 6**). El **EMC+** se define por la presencia de: a) seguimiento de órdenes, b) verbalizaciones inteligibles, o c) comunicación intencional gestual o verbal SI/NO, mientras que el término **EMC-** incluye respuestas motoras automáticas (por ejemplo, rascarse la nariz), b) manipulación de objetos (por ejemplo, coger y sostener un vaso), c) localización de objetos en el espacio (por ejemplo: alcanzar y coger la mano del examinador), d) localización de estímulos dolorosos (p. ej.: retirada o frotarse la zona en la que acabamos de pinchar), e) seguimiento visual, y f) fijación visual, pero no existen evidencia de lenguaje receptivo o expresivo. Esta subcategorización ha sido respaldada por los datos de neuroimagen que muestran una mayor preservación de la actividad

metabólica y de la conectividad funcional en reposo en la red de lenguaje en el EMC+ en comparación con el EMC-.

Tabla 6: Criterios de Estado de Mínima Consciencia+ y –

ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA+ (Al menos cumple uno)

- Responde a órdenes simples.
- Respuestas verbales o no verbales (gestuales), independientemente de su grado de acierto.
- Verbalización inteligible.

ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA- (Al menos cumple uno)

- Respuestas motoras automáticas
- Manipulación de objetos
- Localización y alcance de objetos en el espacio
- Localización de estímulos dolorosos
- Seguimiento visual
- Fijación visual

EMERGENCIA DE ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA (Al menos cumple uno)

- 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?).
- 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).

Los avances en el ámbito de la neuroimagen y la neurofisiología han propiciado la aparición de nuevas entidades semiológicas que permiten un diagnóstico más preciso de esta población. En **2006**, Owen y cols²⁶ acuñaron el término **“cognición encubierta”** (en el original en inglés **“covert cognition”**), a partir del caso de una mujer de 23 años diagnosticada como EV persistente que mostró actividad metabólica en una tarea de imaginación mental. La paciente, que había sufrido un accidente de tráfico cinco meses antes, permanecía en EV de acuerdo a los criterios diagnósticos vigentes basados en valoraciones conductuales. Se empleó un paradigma activo en el que se pidió a la paciente que se imaginara jugando al tenis o paseando alrededor de su casa mientras se registró la actividad metabólica cerebral a través de una resonancia magnética funcional. El patrón de activación fue similar al registrado en sujetos sanos demostrando un procesamiento cerebral que no se evidenciaba a nivel conductual. Este hallazgo puso de manifiesto la existencia de pacientes en los que la severidad de los déficits motores y comunicativos impide la expresión conductual del nivel de consciencia existente. Tras el estudio de Owen, Monti y cols²⁷ describieron un total de cinco pacientes con similares caracterís-

ticas de una muestra total de 54 pacientes (9%) empleando el mismo paradigma de neuroimagen. Dos recientes revisiones sistemáticas^{28,29} incluyendo estudios que han empleado paradigmas activos, como el descrito por Owen y cols., y paradigmas pasivos tanto con técnicas de resonancia magnética funcional (fMRI) como con electroencefalograma (EEG), han sugerido que los casos de cognición encubierta son relativamente menos frecuentes en pacientes con el diagnóstico clínico de EV (14%) que en los casos de EMC y en los casos no traumáticos que en los provocados por un TCE. Aunque esta entidad ha recibido numerosos nombres, **“síndrome de cautiverio funcional”** o **“EMC no conductual o EMC*”**; en 2015 Schiff y cols. propusieron el término **“disociación cognitivo-motora”** para remarcar la disociación existente en estos pacientes entre las medidas o escalas clínicas aplicada a “pie de cama” y los resultados de las pruebas de laboratorio o exploraciones complementarias. En qué medida, este es un estado de transición, tal y como puede serlo el EMC+ o EMC-, o una situación paralela a través de la cual estos pacientes evolucionan hacia estados con un mejor funcionamiento cognitivo, es algo que aún desconocemos. Desde entonces hasta la fecha diversos autores han descrito series de hasta un 15%-32% de pacientes tanto en fase aguda como crónica con esta presentación, lo que supone un nuevo reto clínico con amplias condicionantes éticas que con toda seguridad abrirá un profundo debate en los próximos años.

El concepto de “permanente”

Los expertos de la MSTF propusieron acuñar el término EV “*persistente*” como un calificativo diagnóstico a aquellos estados que se prolongaban más de un mes después de una lesión cerebral traumática o no traumática. Paralelamente, propusieron el término **“permanente”** como un calificativo pronóstico para aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolongaba más 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**.

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 7**)³⁰.

Tabla 7: Criterios diagnósticos de Estado Vegetativo: 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 consciencia de sí 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 esta población clínica³¹. 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**.

La primera nota discordante respecto a estos términos fue la emitida **en 1995 por el Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del ACRM**, quien sugirió eliminar los calificativos de “persistente” y “permanente” por su connotación pronóstica negativa y sencillamente emitir en estos casos el diagnóstico de **estado vegetativo acompañado de la etiología y la duración de mismo**. No obstante, el grupo de Aspen reunido unos meses más tarde ratificó inicialmente el periodo de tres (casos no traumáticos) y doce meses (casos traumáticos) como críticos a efectos de recuperación de la consciencia y un periodo crítico de

seis meses a efectos pronósticos en términos de discapacidad¹⁸. 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**.

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 (RCP)** publicó sus criterios sobre “estado vegetativo permanente” (Tabla 8). 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)³². 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 RCP, 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 irreversible³³.

Tabla 8: Criterios de Estado Vegetativo del Royal College of Physicians of London (1996).

CRITERIOS CLÍNICOS IMPRESCINDIBLES

No existe evidencia de consciencia de uno mismo y del entorno. No existen respuestas voluntarias a estímulos visuales, auditivos, táctiles o dolorosos. No existe comprensión ni emisión de lenguaje.

Ciclos de ojos cerrados y abiertos que simulan ritmo sueño y vigilia.

Suficiente preservación de las funciones hipotalámicas y troncoencefálicas para mantener la respiración y la circulación.

OTROS SIGNOS CLÍNICOS POSIBLES

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).

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.

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 mioclonías. Puede sonreír o hacer una mueca al estímulo doloroso. Pueden existir movimientos oculares

DURACIÓN

Puede considerarse “continuo” si dicho estado se prorroga por más de cuatro semanas y “permanente” en aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga más 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 el 2003 el **Royal College of Physicians of London** actualizó sus **criterios diagnósticos (Tabla 9)** ³⁴, incluyendo de nuevo el término estado vegetativo “persistente” como todo aquel EV que perdurase más 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 más allá del primer año después de la lesión o ausencia de criterios de valoración estandarizados, entre otros).

Tabla 9: Criterios de Estado Vegetativo 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 debes haber sido excluido por el paso del tiempo o por pruebas de laboratorio.
- 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.
- Debe excluirse cualquier causa estructural mediante pruebas de neuroimagen.

CRITERIOS CLÍNICOS IMPRESCINDIBLES

- No existe evidencia de consciencia 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 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 oculo vestibular. 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.
- ATÍPICOS: seguimiento visual por más de una fracción de segundo, fijar un estímulo, reflejo 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 “continuo” si dicho estado se prorroga por más de cuatro semanas y “permanente” en aquellos casos en los que la duración del cuadro clínico se prolonga más 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 base a los estudios de recuperación tardía el uso del término “permanente” en el sentido pronóstico acuñado por gran parte de las instituciones anteriormente mencionadas no parece actualmente adecuado. Las recomendaciones finales del **Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup** y el **Grupo Interdisciplinar de Interés en el TCE del ACRM**, sugieren acuñar el término EV sin adjetivos y añadir la etiología y la fecha del evento que causó el cuadro clínico. En este sentido, la reciente actualización **de 2018 de la Guía Americana** elaborada por la AAN y el ACRM, propone **sustituir el término “permanente”** por el de **“crónico”** una vez superados los mismos **plazos de 3 y 12 meses** en función de que la etiología que causó el daño fuera no-traumática o traumática, respectivamente y aunque no hace una referencia pronóstica expresa, si admite que, transcurrido este periodo, el pronóstico de dependencia funcional a largo plazo es prácticamente definitivo. Recientemente la nueva edición de la Guía para el manejo de pacientes con estados alterados de consciencia prolongados del **Royal College of Physician** británico propone el término **“prolongado”** o **“continuo”** para aquellos estados (EV y EMC) que se extiende más allá de 4 semanas después del inicio de la lesión. De acuerdo con esta Guía, los pacientes en **EV ó EMC-** pueden ser catalogados como **“crónicos” 3 meses después de una lesión no traumática y 12 meses después de una lesión traumática** mientras que los pacientes en **EMC+ “crónicos”** incluirían aquellos con una cronicidad de al menos **nueve meses después de una lesión no traumática y 18 meses después de una lesión traumática**. De acuerdo a estos autores, el término “permanente” se reservaría para aquellos pacientes en situación “crónica” en los que un clínico experto no objetivara ningún cambio clínico relevante durante al menos 6 meses³⁵.

Consensos y controversias actuales

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 consciencia, recomendando el uso del término **“estado post-coma sin respuesta”** (del inglés: “*post-coma unresponsiveness*”)³⁶. 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** propuso en 2010 el término descriptivo **“síndrome de vigilia sin respuesta” (SVSR)** (del inglés: “*Unresponsive Wakefulness Syndrome*”) para describir a estos pacientes^{37,38}. 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” 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. Una década después este término ha sido ampliamente aceptado por la comunidad científica y por los servicios especializados en neurorrehabilitación, pero desafortunadamente su uso no se ha generalizado a la práctica clínica habitual.

Recientemente, los principales grupos de investigación del ámbito americano y europeo han publicado sendas guías prácticas para el diagnóstico, pronóstico y abordaje terapéutico de esta población. En **2018** la **Academia Americana de Neurología (AAN)**, el **Congreso Americano de Medicina física y Rehabilitación (ACRM)** y el **Instituto Nacional de Investigación en Discapacidad, Vida Independiente y Rehabilitación (NIDILRR)** publicó una guía centrada en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los estados alterados de la consciencia (EAC) persistentes (al menos 28 días)³⁹. Dos años más tarde, la **EAN** y el **RCP** británico ha publicado sendas guías para el diagnóstico del estado de coma y otros estados alterados de la consciencia. Los diferentes documentos ponen de manifiesto las diferencias significativas existentes en los procedimientos diagnósticos y los estándares científicos de los países participantes⁴⁰. Como la guía americana, las recomendaciones europeas señalan la necesidad de rigurosas y repetidas valoraciones multimodales para evidenciar la presencia de signos de consciencia en los EAC. Adicionalmente incluye recomendaciones para el estado de coma y los EAC en fase aguda y señala la necesidad de estudios multicéntricos robustos con una metodología independiente. La guía británica, por otro lado, ha suscitado una gran controversia al desplazar la importancia de las exploraciones complementarias frente al diagnóstico clínico⁴¹. En cualquier caso, estas guías, de lectura obligatoria para todo aquel que presta atención a estos enfermos, pretenden servir como punto de partida para mejorar y compartir la metodología diagnóstica y la práctica clínica en Europa y Estados Unidos. En la actualidad, al igual que ocurre en otras enfermedades neurológicas, tanto la EAN como la AAN y la International Brain Injury Association (IBIA), cuentan con grupos muy activos de expertos específicamente centrados en el diagnóstico y pronóstico de estos estados. Este reciente interés supone el fin de muchos años de abandono de esta población por parte de la comunidad científica y augura próximos avances en el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos.

Tabla 10: resumen de los principales hitos alcanzados en la historia médica de los EAC.

1961	Por primera vez se acuña el término "vida vegetativa" (Arnaud M. y cols.)
1972	Se acuña el término "estado vegetativo" (Jennett B. y Plum J.)
1991	Se publica la "Coma Recovery Scale" (Giacino J. y cols)
1994	La Multi-Society Task Force publica sus resultados en el New England Journal of Medicine
1995	La AAN define el término "estado vegetativo permanente" (+3m no TCE y +12m TCE)
1995	El ACRM elimina el término " <i>permanente</i> " y propone nombrar " <i>etiología y fecha de inicio</i> "
1995	El ACRM introduce el término " <i>respuestas mínimas</i> "
1996	La reunión de ASPEN ratifica los criterios temporales y sustituyen el término " <i>respuestas mínimas</i> " por " <i>estado de mínima consciencia</i> "
2002	La reunión de ASPEN propone los criterios de " <i>estado de mínima consciencia</i> "
2004	Publicación de la "Coma Recovery Scale-Revised" (CRS-R) (Giacino J y cols.)
2006	Se acuña el término " <i>cognición encubierta</i> " (Owen A. y cols.)
2010	Se propone el término " <i>Síndrome de Vigilia sin Respuesta</i> " para sustituir al de " <i>Estado Vegetativo</i> "
2011	Se establecen los criterios de " <i>estado de mínima consciencia + y -</i> " (Bruno A. y cols.)
2012	Validación en castellano de la CRS-Revised (Noé E. y cols.)
2018	Publicación de la Guía americana por parte de la AAN, ACRM y NIDILRR
2019	Validación de la versión pediátrica de la "Coma Recovery Scale-Revised"
2020	Publicación de la Guía europea por parte de la EAN
2020	Publicación de la Guía del Royal College of Physician británico

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenblath, W. Über einen bemerkenswerten Fall von Hirnsröhnerkrankung (Aus dem Landkrankenhaus Cassel). Dtsch. Arch. klin. Med. 64, 406–420 (1899).
2. Kretschmer, E. Das apallische Syndrom. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie (1940) doi:10.1007/BF02871384.
3. Cairns, H., Oldfield, R. C., Pennybacker, J. B. & Whitteridge, D. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the 3rd ventricle. Brain (1941) doi:10.1093/brain/64.4.273.
4. Ibsen, B. Principles of treatment of respiratory complications in poliomyelitis. Ugeskr Laeger 115, 1203–5 (1953).
5. Strich, S. J. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1956) doi:10.1136/jnnp.19.3.163.
6. Arnaud M, Vigouroux, R., Francois, G. & Atger, G. Death and life - vegetative life - artificial survivals. Note on various problems raised by these states and their borderline. Mars Chir 13, 51–57 (1961).
7. Vapalahti, M. & Troupp, H. Prognosis for Patients with Severe Brain Injuries. Br Med J (1971) doi:10.1136/bmj.3.5771.404.
8. Jennett, B. & Plum, F. Persistent vegetative state after brain damage. A Syndrome in Search of a Name. The Lancet (1972) doi:10.1016/S0140-6736(72)90242-5.
9. Jennett, B. & Bond, M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet (1975) doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5
10. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. US Code Annot U S (1982).
11. Arts, W. F., van Dongen, H. R. & Meulstee, J. Unexpected improvement after prolonged post-traumatic vegetative state. Acta Neurochir Suppl (Wien) (1988) doi:10.1007/978-3-7091-9005-0_15.
12. Higashi, K. et al. Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1981) doi:10.1136/jnnp.44.6.552.
13. Position of the American academy of neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. Neurology 39(1):125-6 (1989).
14. Persistent Vegetative State and the Decision to Withdraw or Withhold Life Support. JAMA: The Journal of the

American Medical Association (1990) doi:10.1001/jama.1990.03440030113032.

15. The Multi-society Task Force on PVS .Medical Aspects of the Persistent Vegetative State (II). New England Journal of Medicine (1994) doi:10.1056/nejm199406023302206.
16. The Multi-society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State (I). N Engl J Med (1994) doi: 10.1056/NEJM199405263302107.
17. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. Arch Phys Med Rehabil (1995) doi:10.1016/S0003-9993(95)80031-X.
18. Giacino, J. T. et al. Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious states. Journal of Head Trauma Rehabilitation (1997) doi.org/10.1097/00001199-199708000-00008.
19. Giacino, J. T., Kezarsky, M. A., DeLuca, J. & Cicerone, K. D. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. Arch Phys Med Rehabil (1991) doi: 10.1016/0003-9993(91)90008-7.
20. Giacino, J. T. et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. Neurology (2002) doi:10.1212/WNL.58.3.349.
21. Giacino, J. T., Kalmar, K. & Whyte, J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. Arch Phys Med Rehabil (2004) doi:10.1016/j.apmr.2004.02.033.
22. Seel, R. T. et al. Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. in Archives of Physical Medicine and Rehabilitation (2010). doi:10.1016/j.apmr.2010.07.218.
23. Noé, E. 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) doi:10.1016/j.apmr.2011.08.048.
24. Slomine, B. S., Suskauer, S. J., Nicholson, R. & Giacino, J. T. Preliminary validation of the coma recovery scale for pediatrics in typically developing young children. Brain Inj (2019) doi:10.1080/02699052.2019.1658221.
25. Bruno, M. A., Vanhaudenhuyse, A., Thibaut, A., Moonen, G. & Laureys, S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: Recent advances in our understanding of disorders of consciousness. J Neurol (2011) doi:10.1007/s00415-011-6114-x.

26. Owen, A. M. & Coleman, M. R. Detecting awareness in the vegetative state. in *Annals of the New York Academy of Sciences* (2008) doi: 10.1126/science.1130197.
27. Monti, M. M. et al. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *New England Journal of Medicine* (2010) doi:10.1056/nejmoa0905370.
28. Kondziella, D., Friberg, C. K., Frokjaer, V. G., Fabricius, M. & Møller, K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2016) <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310958>.
29. Schnakers, C. et al. Covert cognition in disorders of consciousness: A meta-analysis. *Brain Sci* (2020) doi:10.3390/brainsci10120930.
30. Celesia. Persistent vegetative state: Report of the American Neurological Association Committee on ethical affairs. *Ann Neurol* (1993) doi:10.1002/ana.410330409.
31. Giacino, JT. et al. 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) doi: 10.1212/wnl.45.5.1015.
32. Black, D., Bates, D., Grubb, A. & London, D. Permanent Vegetative State: Addendum to a Review by a Working Group Convened by the Royal College of Physicians and Endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges. *J R Coll Physicians Lond* (1997).
33. Andrews, K. et al. International Working Party on the Management of the Vegetative State: Summary report. in *Brain Injury* (1996). doi:10.1080/026990596123918.
34. Working Party of the Royal College of Physicians. The vegetative state: Guidance on diagnosis and management. *Clinical Medicine (Lond)* (2003) doi: 10.7861/clinmedicine.3-3-249.
35. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: national clinical guidelines. Accesible en: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/prolonged-disorders-consciousness-following-sudden-onset-brain-injury-national-clinical-guidelines> (2020).
36. National Health and Medical Research Council (Australia). Post-Coma Unresponsiveness (Vegetative State): A Clinical Framework for Diagnosis. ISBN: 9781864962581
37. Gosseries, O. et al. Disorders of consciousness: What's in a name? *NeuroRehabilitation* (2011) doi: 10.3233/NRE-2011-0625..

38. Laureys, S. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. BMC Med (2010) doi:10.1186/1741-7015-8-68.
39. Giacino, J. T. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. Neurology (2018) doi:10.1016/j.apmr.2018.07.001.
40. Kondziella, D. et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. Eur J Neurol (2020) doi:10.1111/ene.14151.
41. Wade, D. T., Turner-Stokes, L., Playford, E. D., Allanson, J. & Pickard, J. Prolonged disorders of consciousness: A response to a 'critical evaluation of the new UK guidelines.' Clin Rehabil (2022) doi:10.1177/02692155221099704.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

INTRODUCCIÓN

Como en cualquier otra entidad clínica, una estimación precisa de la cifra de pacientes que presenta una alteración de la consciencia, residual a una lesión o disfunción cerebral, es necesaria para poder cuantificar la carga de esta enfermedad, en términos de necesidad de recursos sociosanitarios, así como para poder abordar con garantías las necesidades de los pacientes y sus cuidadores. Sin embargo, 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 realidad¹⁻⁴.

Epidemiológicamente, la elaboración de estudios de incidencia/prevalencia de los pacientes en estados alterados de la consciencia suponen un reto por los siguientes aspectos:

1. **La variabilidad y los continuos cambios que se han producido en los criterios clínicos diagnósticos** que definen estas entidades a lo largo de estos últimos años.
2. La lenta **progresión clínica** que muestran algunos de estos casos (fundamentalmente los casos de EMC) puede dificultar su asignación a un grupo clínico específico en función del momento de valoración.
3. La **diversidad de recursos asistenciales** en los que pueden encontrarse estos pacientes tras el alta hospitalaria (centros residenciales, centros sociosanitarios, domicilio, etc.).
4. La **falta de una estructura** administrativa 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. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) no ha incluido los códigos diagnósticos correspondientes a estas entidades hasta su última revisión (CIE-11) en 2018. De hecho, **el DSM-5 aún no reconoce** ninguno de estos estados como entidades diagnósticas diferenciadas. Todo ello hace que los datos sobre frecuencia de presentación de esta entidad clínica sean difíciles de obtener y las discrepancias entre estudios una realidad demasiado frecuente.

Además, tanto el origen de las muestras como la metodología empleada para la recogida de datos de estos estudios son una dificultad añadida. Obviamente, la mayor parte de los estudios dirigidos a detectar tasas de incidencia se han centrado en población hospitalaria sobre la que se emplean diversos métodos de recogida de información (cuestionarios telefónicos, información postal, inspección directa, etc.). Los es-

tudios de prevalencia han empleado similar metodología, pero se han centrado en estudios de campo sobre población en EV/SVSR atendida 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.

Finalmente, las dificultades diagnósticas, tanto en los criterios clínicos de EV/SVSR 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/SVSR es 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 cómo 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.

En conclusión, a la hora de valorar los estudios publicados hasta la fecha, resulta crucial analizar las **diferencias metodológicas** que pueden existir entre los estudios en aspectos como la sensibilidad y especificidad de las herramientas y los criterios con las que se realice el diagnóstico, la población diana inicial y la fuente de la que se extraen los datos y otras características relacionadas con los recursos, programas y actitudes personales y profesionales relacionadas con el cuidado de estos enfermos. Globalmente y a pesar de la gran variabilidad la mayoría de los estudios coinciden en reflejar una tasa de **incidencia de pacientes en EV/SVSR al menos seis meses después del evento inicial en torno a los 5-25 por millón de habitantes** (PMH) lo que representa en torno a 6-16% de los casos tras un TCE grave⁵. Respecto a la prevalencia, los datos en Estados Unidos (EEUU) varían entre los 40-168 PMH con cifras relativamente menores en los países europeos. Los datos de incidencia y prevalencia de pacientes en EMC son escasos todavía debido a lo relativamente reciente descripción de esta entidad. En nuestro país no existen estudios epidemiológicos que permitan hacer una aproximación cuantitativa a esta grave situación clínica⁶⁻¹⁴.

PREVALENCIA

Estado vegetativo/Síndrome de vigilia sin respuesta

La mayoría de estudios de prevalencia de estos estados se han realizado en Japón, Estados Unidos y en algunos países de la Unión Europea (**Tabla 11**). Característicamente apenas existen estudios epidemiológicos en países africanos, o en áreas de América del Sur o asiáticos, más allá de la excepción japonesa.

En 1977, Higashi y cols.¹⁵ describieron, a través de encuestas enviadas a 269 hospitales de Japón, una tasa de prevalencia de 25 casos por millón de habitantes (PMH) de pacientes en EV/SVSR al menos tres meses después de la lesión. 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 prevalencia calculada se estimó en base a los datos de la región en la que se obtuvo una respuesta del total de instituciones. Un año más tarde, Sato y cols.¹⁶ 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 (años 70) deben contemplarse con las limitaciones descritas previamente.

En EEUU la revisión de Jennett y cols.¹⁷ estimó 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. De hecho, el grupo de la Multi-society Task Force reunido en 1994^{18,19} dio por válida la estimación de Ashwal y cols. de 56 a 140 casos PMH^{7,20}. Estas cifras suponían una prevalencia en torno a 10.000-25.000 adultos según criterios MSTF teniendo en cuenta la población total en EEUU. En cifras globales, la AAN en su guía para la valoración y manejo de estos pacientes asumía una cifra global similar de entre 10.000 y 25.000 adultos en EEUU²¹. En su revisión de 2018, esta misma entidad asumía una cifra de entre 5.000 a 42.000 casos²².

Cambiando de entorno y centrándonos en Europa, en los años 80, Minderhoud y Braakman²³ 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/SVSR 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/SVSR PMH, considerando el criterio temporal de tres meses, con una variabilidad interregional entre 5 y 33 casos PMH²⁴. 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/SVSR, 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 PMH²⁵. Recientemente, Lavrijsen y cols.¹¹ 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/SVSR al menos un mes después de la lesión. Stepan y cols.⁹ 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.⁸ 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/SVSR. Recientemente, Donis y cols.²⁶ en un estudio similar al realizado por Lavrijssen y cols. en Austria estimaron una tasa de 36 pacientes en EV/SVSR PMH. El estudio de prevalencia más reciente hasta la fecha ha sido el realizado en 2012 en Holanda por van Erp y cols.²⁷. Los autores del estudio visitaron personalmente a todos los pacientes con diagnóstico de EV/SVSR con al menos un mes de cronicidad derivados por hospitales, residencias, centros de rehabilitación y profesionales, con el fin de corroborar el diagnóstico. La baja prevalencia global del estudio, en torno a los 1-2 casos PMH se atribuyó a las características específicas del sistema sanitario y en concreto a la autorización para la supresión de medidas de soporte vital que en dicho país alcanza hasta 6 meses después de la lesión cerebral en los casos no traumáticos y 12 meses en casos traumáticos.

Dos recientes revisiones han centrado su interés en el estudio de epidemiológico de pacientes en EV/SVSR. Pisa y cols.⁴ incluyeron 5 estudios, cuatro de ellos realizados en Europa y un solo estudio de prevalencia en Japón. Las cifras de prevalencia media de EV/SVSR descrita por los autores se situaban entre 2 casos PMH en Holanda entre 2000-2003 y los 36 casos PMH en Austria entre 2007-2009 con una prevalencia de casos de origen no-traumático en torno al 46-88%. Un año más tarde, Van Erp y cols.³ incluyeron 14 estudios realizados por autores de EEUU, Japón y diversos países europeos hasta 2013 con un rango de prevalencia variable entre 2-61 PMH. La amplia variabilidad encontrada podría justificarse por diferencias en la calidad y acceso a los servicios de urgencias/cuidados intensivos, a diferencias políticas, sociales o culturales en términos de soporte vital, alimentación-hidratación y decisiones relativas al final de la vida en los diferentes entornos. También debe considerarse que nueve de los 14 estudios analizados en este trabajo, incluyeron pacientes anteriores a la descripción del EMC lo que puede haber influido en la diferencia de cifras encontrada por los autores.

En referencia a la población infantil, desde los estudios de Ashwal y cols. de los años 90^{7,20} se aceptan las cifras de prevalencia de en torno a 4.000-10.000 niños en SVSR en EEUU. Para niños de menos de 15 años se estima una prevalencia mundial media de aproximadamente 93.000 (rango: 11.365-151.536) con una prevalencia media en nuestro país de 304 (rango: 37-496)²⁸. Por etiología, las causas de daño cerebral adquirido traumático y vascular representan cerca del 30% de los casos, mientras que el daño perinatal (17%), las malformaciones congénitas o alteraciones cromosómicas (13%) y las infecciones (10%) son causas menos frecuentes. Al igual que en adultos, los casos de origen traumático suelen ser los de mejor pronóstico, especialmente frente a aquellos casos de origen metabólico o degenerativo.

Estado de Mínima Consciencia

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/SVSR. **Las tasas de prevalencia de EMC varían en función de estudios con cifras en torno a 48-96 casos PMH en EEUU, y los 15 pacientes en EMC PMH en el estudio de Donis y cols. en Austria²⁶.** Extrapolando datos del censo americano a partir del estudio de Strauss y cols.²⁹, 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/SVSR³⁰. La reciente revisión de Pisa y cols. estimó una prevalencia en torno a 15 casos PMH.

Etiológicamente las causas de estos estados varían entre estudios con algunos estudios con predominio de los casos de origen vascular del 44%²⁶ al 46.5%¹¹ frente a los de origen traumático y anóxico y otros con predominio de los casos de origen traumático 72%^{18,19}. 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 435.400 personas con daño cerebral adquirido estimada en la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD) publicada en el año 2020, se deben a **accidentes cerebrovasculares (78%)** pero no disponemos de estudios que nos permitan saber si hoy por hoy esta es la causante de la mayoría de los casos de EV y EMC en nuestro país.

Tabla 11: Tasas de prevalencia de estado vegetativo (EV/SVSR) y estado de mínima consciencia (EMC) por millón de habitantes (PMH) de acuerdo a la bibliografía publicada hasta la fecha.

Autor	Prevalencia (casos PMH)	Cronicidad	Otros
Higashi (1977) (Japón)	EV/SVSR: 25	<3 mes	Criterios arbitrarios
Sato (1978) (Japón)	EV/SVSR:18.8		Criterios arbitrarios
Minderhoud (1985) (Holanda)	EV/SVSR: 3.7	>6 meses	Encuesta: 80% respuesta
Bouchand (1991)(Francia)	EV/SVSR: 29 EV/SVSR: 14	Sin límite >3 meses	5-33 de variabilidad
Ashwal (1992) (EEUU)	EV/SVSR: 6.3	>3-6 meses	Población infantil
Engber (2004) (Dinamarca)	EV/SVSR: 1.3	>5 años	Solo TCE
Stepan (2004) (Austria)	EV/SVSR: 19	>1 mes	
Lavrijsen (2005) (Holanda)	EV/SVSR:2	>1 mes	
Stepan (2006) (Austria)	EV/SVSR: 17	>14 días	
Saoût (2010) (Francia)	EV/SVSR:28		
Pistarini (2010) (Italia)	EV/SVSR:61		
Donis (2011) (Austria)	EV/SVSR: 36 EMC:15	>1 mes?	44% origen vascular
Van Erp 2015 (Holanda)	EV/SVSR: 1-2	>1 mes	Diagnóstico CRS-R

INCIDENCIA

A pesar de los años transcurridos, las dos revisiones más completas sobre tasas de incidencia de EV/SVSR (por millón de habitantes), siguen siendo las de Jenet¹⁷ y Szabon y Dolce³¹. Ambos trabajos recogen estudios 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/SVSR varía desde los 14 pacientes PMH al mes de la lesión en Gran Bretaña (GB), los 46 PMH en EEUU y los 67 PMH en Francia. Obviamente el criterio temporal aquí también es relevante y en estos mismos estudios la tasa de pacientes en EV/SVSR a los 6 meses de la lesión es de 5 PMH en GB, 17 PMH en EEUU y 25 PMH en Francia² (Tabla 12).

Un estudio multicéntrico realizado en los años 2000-2001 en el área de Hannover-Münster mostró una incidencia de 1.3 PMH y año sobre una estimación de un total de 6.782 TCE agudos en adultos³². Dos recientes estudios han centrado su interés en la incidencia de casos de

pacientes con estados alterados de consciencia. Godbolt y cols.³³ siguieron 84 pacientes que habían sufrido un TCE grave durante un año, de los cuales el 43% presentaban una alteración de la consciencia a las tres semanas del TCE lo que se correspondía a una incidencia anual de 3 pacientes en EAC (SVSR ó EMC) PMH. Según los datos de este grupo, al año del TCE el 10% de la muestra inicial (8/84) seguía presentando una alteración de la consciencia. En 2014 Lovstad y cols.³⁴ describieron una incidencia anual media de 0.9 PMH tres meses después de la lesión analizando el total de traumatismo graves en cuatro áreas neuroquirúrgicas de Noruega. Finalmente, las recomendaciones de la AAN de 2018 establecen una incidencia anual en EEUU de 4.200 casos de pacientes en EV/SVSR sin que pueda precisarse la incidencia de pacientes en EMC debido a la ausencia de codificación específica en los sistemas de clasificación de las enfermedades³⁵.

Tabla 12: Tasas de Incidencia anual (casos nuevos por millón de habitantes) de pacientes en EV/SVSR en diferentes momentos después de la lesión

Autores	Anual	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Sazbon y cols. (1992)		4-5 (EV/ SVSR)			
Sazbon y cols. (2002)	9-20 (EV/ SVSR)				
Jennett y cols. (2002)		14-67 (EV/ SVSR)		5-25 (EV/ SVSR)	
Godbolt y cols (2013)			3 (EV/SVSR +EMC)		1.5 (EV+EMC)
Lovstad (2014)			0.9 (EV/ SVSR +EMC) 0.6 (EV/ SVSR) 0.3 (EMC)		0.5 (EV/ SVSR +EMC) 0.1 (EV/ SVSR) 0.4 (EMC)

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/SVSR tras TCE severos (GCS<8 post-resucitación) durante el primer año tras el TCE. Obviamente, el porcentaje de pacientes en EV/SVSR 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 hecho, de acuerdo a los datos de la MSTF las posibilidades de recuperación son prácticamente nulas si el paciente persiste en EV/SVSR un año después del TCE. Los estudios sobre incidencia de pacientes en EV/SVSR en casos de lesiones no traumática son más escasos. En estos casos, debe considerarse, además que el tradicional pronóstico negativo de los casos de origen

no traumático puede tener un efecto directo sobre las cifras de incidencia en función del momento en que se realice el estudio. No debemos olvidar que de acuerdo a los estudios de la MSTF las posibilidades de recuperación de un EV/SVSR de causa no traumática después de tres meses (posteriormente revisado y aumentado a seis meses) son prácticamente nulas.

BIBLIOGRAFIA

1. Sazbon L., Costeff H., Groswasser Z. Epidemiological findings in traumatic post-comatose unawariness. *Brain Inj.* 1992;6(4):359-62, doi: 10.3109/02699059209034950.
2. Beaumont JG., Kenealy PM. Incidence and prevalence of the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3-4):184-9.
3. van Erp WS., Lavrijsen JCM., van de Laar FA., Vos PE., Laureys S., Koopmans RTCM. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: A systematic review of prevalence studies. *Eur J Neurol.* 2014;1361-8, doi: 10.1111/ene.12483.
4. Pisa FE., Biasutti E., Drigo D., Barbone F. The prevalence of vegetative and minimally conscious states: A systematic review and methodological appraisal. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 2014, doi: 10.1097/HTR.0b013e3182a4469f.
5. Jennett B. The vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(4):355-7, doi: 10.1136/JNNP.73.4.355.
6. Donis J., Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj.* 2011;25(11):1101-7, doi: 10.3109/02699052.2011.577047.
7. Ashwal S., Bale JF., Coulter DL., Eiben R., Garg BP., Hill A., et al. The persistent vegetative state in children: Report of the child neurology society ethics committee. *Ann Neurol.* 1992;32(4):570-6, doi: 10.1002/ana.410320414.
8. Engberg AW., Teasdale TW. A population-based study of survival and discharge status for survivors after head injury. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(5):281-90, doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00323.x.
9. Stepan C., Haidinger G., Binder H. Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna. *Eur J Neurol.* 2004;11(7):461-6.
10. Stepan C., Zaunbauer L., Haidinger G., Binder H. Prävalenz des "Apallischen Syndroms (vegetative state) in Wien-Vergleich mit den Daten einer Vorerhebung 2001. *Neurol Rehabil.* 2006;12(6):320-3.
11. Lavrijsen JCM., Bosch JSG., van den Koopmans RTCM., Weel C van. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(10):1420-4.
12. Saoût V., Ombredane MP., Mouillie JM., Marteau C., Mathé JF., Richard I. Patients in a permanent vegetative state or minimally conscious state in the Maine-et-Loire county of France:

A cross-sectional, descriptive study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53(2):96-104, doi: 10.1016/J.REHAB.2010.01.002.

13. Pistarini Caterina., Lispi Lucia., Ceccolini Carla., Sacco Simona., Cerone Davide., Gigli Gian Luigi., et al. Burden of the vegetative state in Italy. *J Brain Inj* 2010; 24: 120–121. 2010;24(3):120-1.
14. van Erp WS., Lavrijsen JCM., van de Laar FA., Vos PE., Laureys S., Koopmans RTCM. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *Eur J Neurol*. 2014;21(11):1361-8, doi: 10.1111/ENE.12483.
15. Higashi K., Sakata Y., Hatano M., Abiko S., Ihara K., Katayama S., et al. Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(9):876-85, doi: 10.1136/jnnp.40.9.876.
16. Sato S., Imamura H., Ueki K., Arai H., Konno K., Suzuki J., et al. Epidemiological Survey of Vegetative State Patients in the Tohoku District, Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1979;19(4):327-33, doi: 10.2176/nmc.19.327.
17. Jennett B. The vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;355-7, doi: 10.1136/jnnp.73.4.355.
18. PVS TM-STF on. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State— First of Two Parts . *New England Journal of Medicine*. 1994;1-24.
19. The Multi-society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State — 1. *N Engl J Med*. 1994;330(21):1499-508, doi: 10.1056/NEJM199405263302107.
20. Ashwal S., Eyman RK., Call TL. Life expectancy of children in a persistent vegetative state. *Pediatr Neurol*. 1994;10(1):27-33, doi: 10.1016/0887-8994(94)90063-9.
21. Practice parameters: Assessment and management of patients in the persistent vegetative state (Summary Statment). *Neurology*. 1995;45(1):1-7.
22. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. by the American Congress of Rehabilitation Medicine Board of Governors on April 30, 2018; by the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research Review Committee on April 5, 2018; and by the AAN Institute Board of Directors on May 2, 2018. *Academy of Physical Medicine and Rehabilitation on. American College of Surgeons Committee on Trauma on July*. 2018;91:461-70, doi: 10.1212/WNL.0000000000005928.
23. Minderhoud J., Braakman R. Het vegeterende bestaan [The vegetative existence]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1985;14(129(50)):2385-8.

24. Bouchand MH., le Gall JR., Tasseau F., Verspieren Patrick. États végétatifs chroniques: répercussions humaines; aspects médicaux, juridiques et éthiques. Éditions de l'école nationale de la santé publique, 1991, 167 p.; 1991.
25. Hellema H. «Life termination» in the Netherlands. *BMJ* 1991 Apr 27;302(6783):984-5. 1991;27(302(6783)):984-5.
26. Donis J., Kräfftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj.* 2011;25(11):1101-7.
27. van Erp WS., Lavrijsen JCM., Vos PE., Bor H., Laureys S., Koopmans RTCM. The vegetative state: Prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(1):85.e9-85.e14, doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.014.
28. Ashwal S. Recovery of consciousness and life expectancy of children in a vegetative state. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3-4):190-7.
29. Strauss DJ., Shavelle RM., Ashwal S. Life expectancy and median survival time in the permanent vegetative state. *Pediatr Neurol.* 1999;21(3):626-31, doi: 10.1016/S0887-8994(99)00051-X.
30. Giacino JT., Ashwal ; S., Childs ; N., Cranford ; R., Jennett ; B., Katz ; D I., et al. The minimally conscious state definition and diagnostic criteria. 2002.
31. Dolce G., Sazbon L. The Post-traumatic Vegetative State. Thieme; 2002.
32. von Wild K., Wenzlaff P., in cooperation with the TBI Study Council. 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 (2005) [Suppl]* 93: 15–25. 2005;93([Suppl]):15-25.
33. Godbolt AK., Stenson S., Winberg M., Tengvar C. Disorders of consciousness: Preliminary data supports added value of extended behavioural assessment. *Brain Inj.* 2012;26(2):188-93.
34. Løvstad M., Andelic N., Knoph R., Jerstad T., Anke A., Skandsen T., et al. Rate of disorders of consciousness in a prospective population-based study of adults with traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 2014;29(5):E31-43, doi: 10.1097/HTR.000000000000017.
35. Giacino JT., Katz DI., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology.* 2018;91(10):450-60, doi: 10.1212/wnl.0000000000005926.

2.3 BASES NEUROBIOLÓGICAS

EL SER Y EL ESTAR CONSCIENTE

Etimológicamente la palabra “consciencia” 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*”. Ya en los años 70, Jennet y Plum¹ dotaron a la consciencia del doble componente que en castellano se expresa como “*ser consciente*” de la traducción inglesa “*awareness*” relacionado fundamentalmente con las capacidades cognitivas del individuo y el “*estar consciente*” o el “*nivel de consciencia*” del inglés “*arousal, wakefulness o alertness*” relacionado con la regulación del “*sueño-vigilia*” y del estado de “*alerta*”.

Tradicionalmente, la consciencia se ha separado también desde el punto de vista neuroanatómico y neurofisiológico, siguiendo la aproximación neojacksoniana que considera el Sistema Nervioso Central como un sistema jerarquizado con un gradiente de susceptibilidad vertical que trata de proteger las estructuras más profundas ante cualquier agresión en tanto en cuanto estas áreas sustentan funciones consideradas vitales. De acuerdo a esta dicotomía, en el constructo “consciencia” podrían diferenciarse por un lado los sistemas necesarios para controlar el nivel de consciencia (estar consciente) y por otro los sistemas filogenéticamente más antiguos, implicados en generar el contenido de la consciencia (ser consciente) (**Figuras 2 y 3**).

- El “**estar consciente**” o “*nivel de alerta*” o “*acceso a la consciencia*” se mantiene gracias a la acción de diversas poblaciones neuronales del tronco de encéfalo que proyectan directamente sobre el tálamo y áreas corticales, a través del **Sistema de Activación Reticular Ascendente** (SARA)^{2,3}. Hoy en día sabemos que este complejo sistema activador, descrito a comienzos de los años cuarenta del siglo pasado por Moruzzi y Magoun, está compuesto por un gran número de áreas interdependientes, entre las que destacan por su papel en la consciencia las proyecciones glutamatérgicas y colinérgicas del tegmento dorsal pontomesencefálico⁴. Estas zonas están intensamente conectadas con los núcleos más profundos del tálamo (fundamentalmente los intralaminares) y con áreas del prosencéfalo basal que a su vez se encargan de activar extensas zonas de la corteza cerebral a través de proyecciones glutamatérgicas y colinérgicas, respectivamente. De hecho, los estudios de recuperación de la consciencia en pacientes sometidos a anestesia, han mostrado un patrón ascendente, de recuperación funcional de inicio en el tronco del encéfalo, progresión hacia el tálamo, el hipotálamo y extensión a la corteza cingular y desde allí a otras zonas del neocórtex de origen filogenético más reciente⁵. Estas mismas estructuras están implicadas en el despertar del sueño⁶ y

se ha demostrado que su estimulación revierte los efectos de la anestesia y puede mejorar las consecuencias derivadas de una lesión cerebral con impacto sobre la consciencia⁷. Además del SARA, se han descrito también proyecciones noradrenérgicas desde el locus coeruleus (LC), serotoninérgicas desde los núcleos del rafe, noradrenérgicas desde el núcleo basal de Meynert (NBM) y los núcleos pedúnculo-pontinos (NPP) y dopaminérgicas desde el área tegmental ventral (ATV), con función moduladora dirigidas tanto hacia estructuras subcorticales (tálamo, prosencéfalo, estriado) como hacia la corteza cerebral. El gran número de estructuras involucradas en el mantenimiento del “*estar consciente*” no es más que un mecanismo de seguridad para evitar que lesiones selectivas sobre una única región generen un efecto clínico devastador. El nivel de alerta está alterado en el coma, el sueño o la inducción anestésica entre otros y suele estar intacto en los estados alterados de la consciencia (EV/SVSR y EMC).

- **El “*ser consciente*” o “*contenido de la consciencia*” “*qualia*”, “*consciencia fenomenológica*”,** se define como la capacidad para aunar los diferentes estímulos sensoriales en un conocimiento que nos permite darnos cuenta de nosotros mismos (conocimiento interno) y de lo que pasa a nuestro alrededor (conocimiento externo). Este concepto ha sido origen de un profundo debate filosófico, moral, legal y académico a lo largo de historia⁸. Aunque aún hoy en día existen diversas teorías que tratan de explicar el origen de la consciencia en el ser humano, parece estar unánimemente aceptado que las estructuras anatómicas importantes del “*ser consciente*” incluyen: (i) **áreas corticales y subcorticales** en distintos niveles de organización, implicadas en funciones sensorio-motoras, (ii) **estructuras temporales mediales y diencefálicas** que interactúan con el córtex para generar la memoria, y (iii) las **estructuras del sistema límbico** implicadas en el control emocional y motivacional⁹. El correlato neural de la consciencia entendida como “*ser consciente*” parece estar localizado en ciertas partes de este sistema corticotalámico, pero desconocemos que zonas, áreas, o grupos neuronales están más o menos involucrados o que aspectos de la actividad de esas áreas son más relevante o si estas zonas son fijas desde el punto de vista anatómico o pueden expandirse o modificarse. El contenido de consciencia suele estar alterado en el coma, el sueño profundo, la inducción anestésica y en los pacientes en EV/SVSR y mostrar una actividad parcial en los pacientes en EMC.

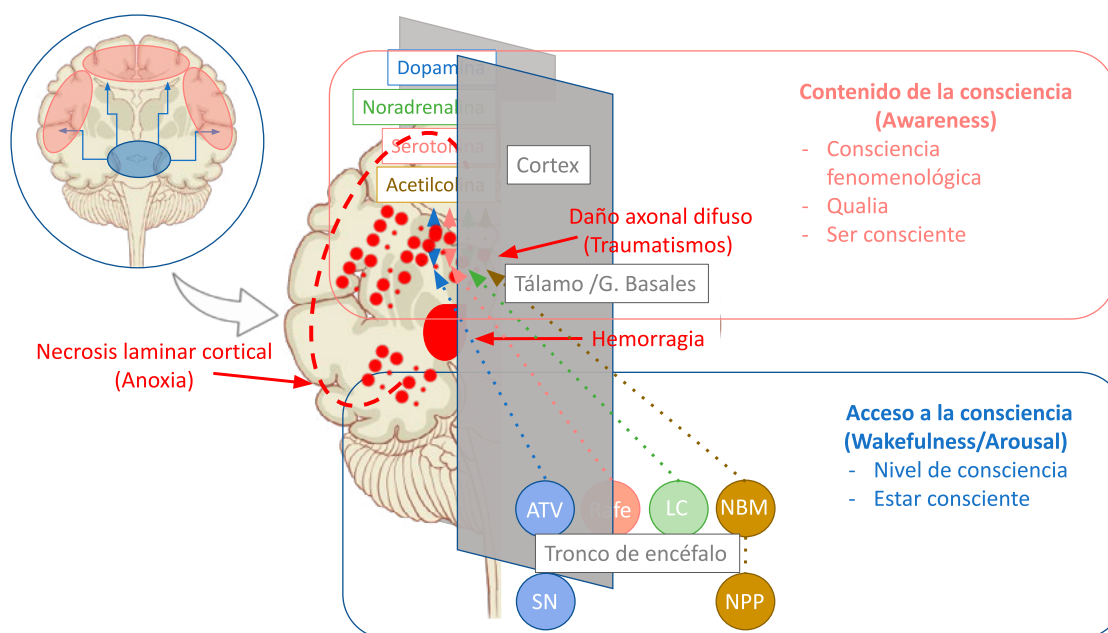
Estos componentes guardan una relación jerárquica entre ellos. En condiciones normales, es necesaria la preservación de las estructuras relacionadas con el “*arousal*”, para acceder a la capacidad de percibir información interna o externa que dote de contenido a nuestra consciencia o “*awareness*” (una excepción serían las fases profundas

del sueño). Muchos de los pacientes con DCA que presentan una alteración de la consciencia pueden aparentar estar despiertos, y por tanto presentar un “arousal” preservado y esto no asegura que haya conocimiento de uno mismo o del entorno. La disociación de estos dos componentes es pues clave para entender la alteración del nivel de consciencia tras sufrir un daño cerebral^{10,11}, ya que nuestro comportamiento consciente requiere de un adecuado nivel de alerta o vigilia (*arousal*) que permita un procesamiento consciente del contenido sensorial, cognitivo o afectivo producto de la normal actividad de nuestra corteza cerebral y sus conexiones (*awareness*)⁹.

Figura 2: Niveles de “Arousal” y “Awareness” en los Estados Alterados de Consciencia.

Estar consciente (“Arousal”) Exploración CLINICA	Ser consciente (“Awareness”) Exploración CLINICA	Ser consciente (“Awareness”) Pruebas COMPLEMENTARIAS (fMRI, EEG)
	- Coma - Anestesia	
	- Estado Vegetativo	- Disociación Cognitivo-Motora (EMC*, Cognición encubierta)  
	- Estado Mínima Consciencia	- Disociación Cognitivo-Motora (EMC*, Cognición encubierta) 
	- Consciencia normal - Síndrome cautiverio	

Figura 3: Bases neurobiológicas del “ser y estar conscientes”.



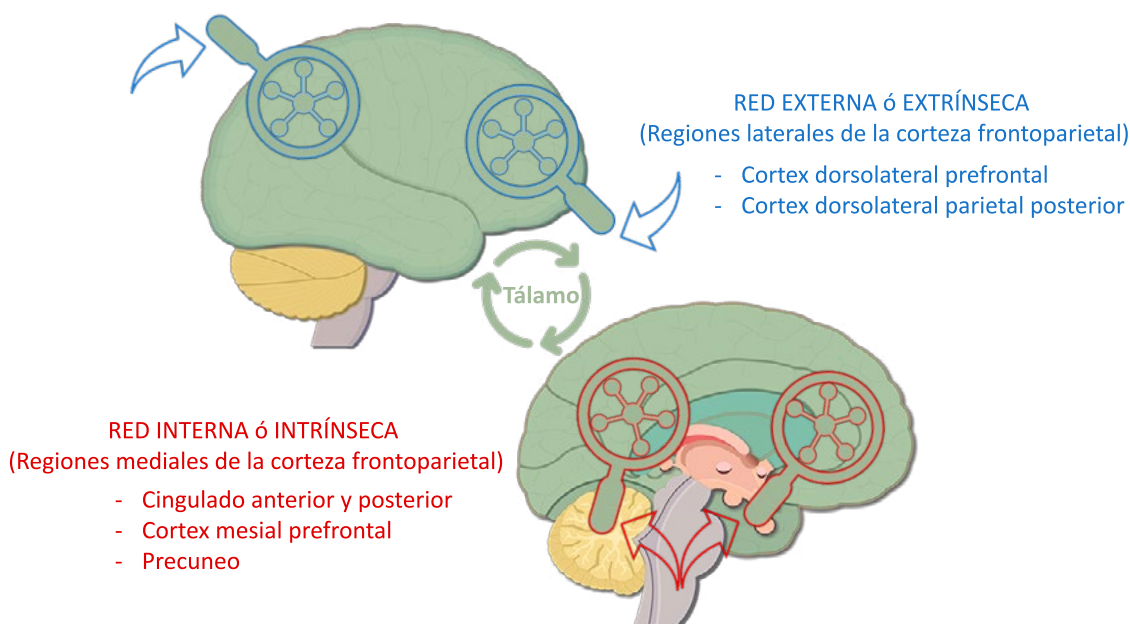
ATV: Área tegmental ventral. **LC:** Locus Coeruleus. **NBM:** Núcleo basal de Meynert. **NPP:** Núcleo pedunculopontino. **SN:** Sustancia negra.

LAS REDES INTERNAS Y EXTERNAS

Las redes responsables del “ser consciente” parecen dividirse en dos subsistemas intrínsecamente relacionados. Ya en 1890, William James definió la consciencia humana (del inglés: “consciousness”) como “la capacidad que nos permite ser **“conscientes de nosotros mismos y de nuestro entorno”**”. En su definición, James ya puso de manifiesto los dos aspectos que aún hoy en día resultan clave a la hora de evaluar las bases neurobiológicas de la consciencia distinguiendo entre la interacción consciente con los estímulos ambientales del entorno en diferentes dominios -visual, auditivo, somatosensorial, etc.- (exterior) frente a la percepción interna de nuestro propio cuerpo -visceral, propiocepción, etc.- (interior)¹². En el contenido de nuestra consciencia están implicados, por tanto, por un lado, todos los estímulos que recibimos de nuestro entorno y además todas las reacciones que dichos estímulos u otras sensaciones internas generan en nuestro estado mental. Actualmente, sabemos que estos dos procesos, ya descritos por James hace más de un siglo, están ligados a redes cortico-tálamo-corticales independientes pero interconectadas y que incluyen diferentes regiones del tálamo y la corteza fronto-parietal (**Figura 4**)¹³.

- **La red extrínseca, externa, o red de control ejecutivo** percibe, procesa y responde a estímulos externos e incluye regiones laterales de la corteza fronto-parietal así como sus conexiones con el tálamo y los ganglios basales. Esta área se activa durante tareas que demandan atención y modula conductas o respuestas dirigidas a un fin.
- **La red intrínseca, interna o red de estado por defecto** (del inglés: “Default Mode Network”) incluye regiones frontoparietales de la línea media (cingulado anterior, córtex mesial prefrontal, cíngulo posterior, precúneo) así como sus conexiones con el tálamo y los ganglios basales. Esta red se activa durante tareas autorreferenciales y todos los procesos relacionados con la autoconsciencia y la percepción interoceptiva, concepción de estado mental del otro y visionar el futuro para decidir alternativas, entre otros aspectos.

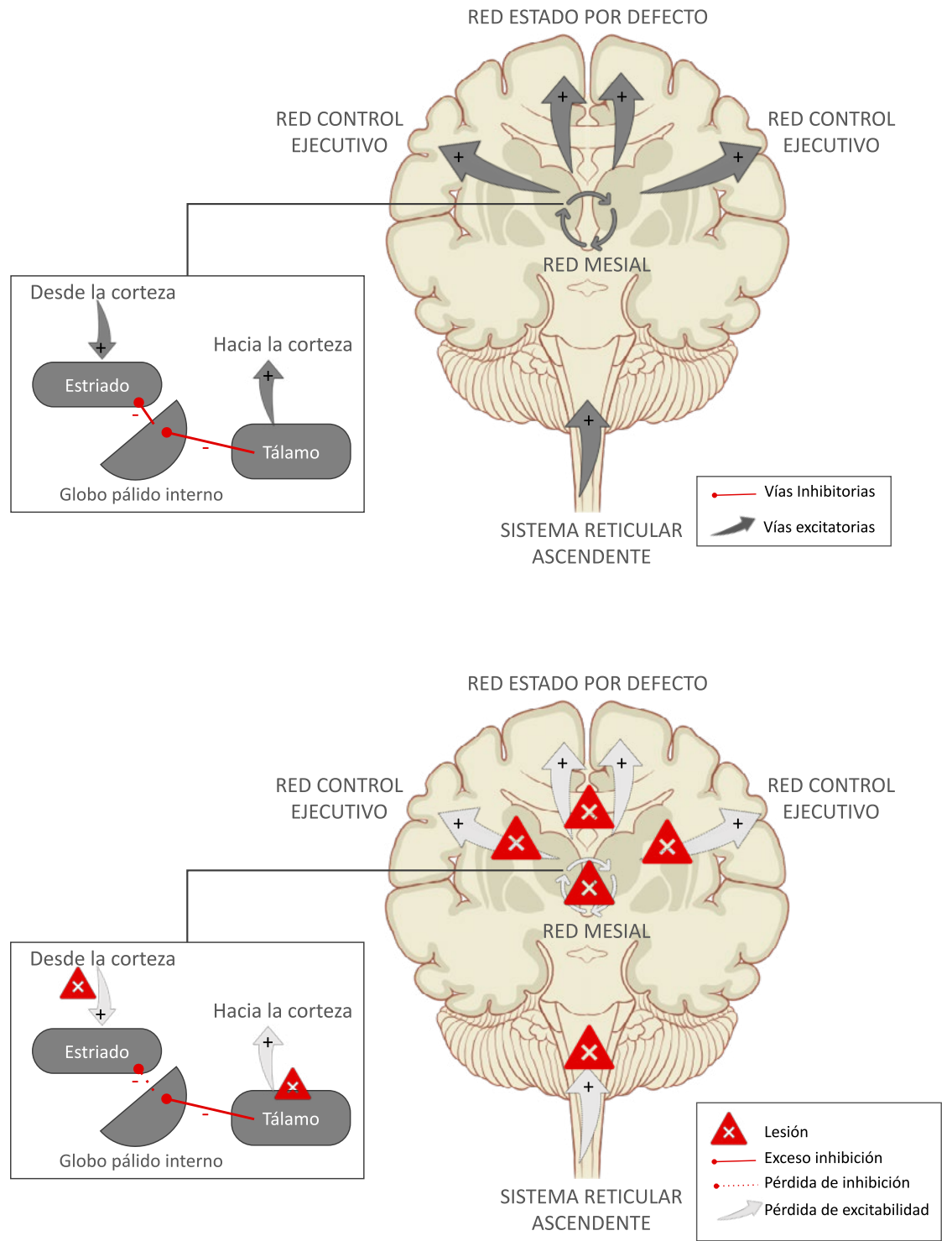
Figura 4: Principales redes implicadas en la percepción consciente de estímulos internos o externos.



EL MODELO DEL CIRCUITO MESIAL

Como hemos visto, la neurotransmisión excitatoria entre los nodos neuronales que forman parte de las conexiones corticocorticales y talamocorticales a través de las redes intrínsecas y extrínsecas parece clave tanto en el mantenimiento como en la recuperación de la consciencia. Recientemente se ha descrito un tercer sistema o circuito mesial, en el cual la participación de los núcleos talámicos profundo y sus conexiones frontoestriatales son clave¹⁴. Este circuito mesial abarcaría estructuras del prosencéfalo anterior incluyendo el **bucle estria-dopalidal** el cual ejerce notables efectos moduladores sobre las conexiones talamocorticales y talamoestriatales. En concreto en aquellos casos en los que se generen lesiones estructurales o funcionales sobre el estriado o sus aferencias, podría provocarse una **pérdida del efecto inhibitor del estriado sobre el pálido el cual quedaría liberado para ejercer un efecto inhibitor marcado sobre los núcleos centrales talámicos** e indirectamente sobre las conexiones del tálamo hacia la corteza¹⁵ (**Figura 5**). De acuerdo a este modelo, el grado de afectación de estos tres sistemas generaría una amplia variabilidad de conductas observables consistentes con la diversa fenomenología clínica apreciable en estos pacientes, desde EV/SVSR y EMC, hasta los cuadros confusionales y por último la recuperación completa de la cognición y la consciencia. Hoy en día desconocemos si existen otras redes, núcleos, o grupos neuronales que tengan una participación más activa en el origen del “*ser consciente*” pero sí parece claro que la activación simultánea de este complejo sistema, y por descontado del sistema de alerta proveniente de los núcleos reticulares troncoencefálicos, es condición necesaria para la percepción consciente.

Figura 5: Principales circuitos involucrados en el procesamiento consciente en condiciones de salud (arriba) y enfermedad (abajo).



Coma

El estado de coma, entendido como la pérdida completa del nivel de consciencia del individuo, acontece habitualmente tras **lesiones difusas bihemisféricas, lesiones bilaterales en áreas paramedianas del tegmento ponto-mesencefálico, lesiones bilaterales diencefálicas con o sin extensión unilateral al tronco del encéfalo, o tras pérdida (estructural o funcional) de las conexiones entre estas estructuras**⁴. Los estudios neuropatológicos clásicos realizados en pacientes fallecidos tras periodos de coma prolongados confirmaban la presencia predominante de lesiones en la porción rostral y dorsal del tronco del encéfalo y en los núcleos intralaminares mediales del tálamo¹⁶. Las funciones autonómicas de las vísceras y órganos del cuerpo, están relativamente preservadas en esta población, lo que sugiere que al menos existe una cierta preservación del funcionamiento de los núcleos de la unión bulbo-pontina. De hecho, la pérdida completa de los reflejos de troncoencefálico, y la ausencia de actividad refleja visceral acompañada de una nula actividad cerebral cortical son criterios diagnósticos de “*muerte cerebral*”. Independientemente de la etiología, el mecanismo fisiopatológico común en todos los casos de coma, es la regulación a la baja de la actividad sináptica excitatoria en la corteza cerebral bien sea por pérdida estructural o funcional de las aferencias de las neuronas corticales y talámicas. Esta reducción del conjunto de las aferencias hacia la corteza genera un estado de hiperpolarización de la membrana de las neuronas corticales y talámicas apreciable en el patrón de respuesta bioeléctrica mucho más sincronizado que el habitual patrón de desincronización asociado a la vigilia¹⁴.

Estado vegetativo / Síndrome de vigilia sin respuesta

En el caso de los pacientes en EV/SVSR, desde la primera descripción de Jennett y Plum ya queda clara la diversidad etiopatogénica de esta entidad. Los estudios neuropatológicos clásicos, antes de la llegada de las pruebas de neuroimagen demostraron la presencia de lesiones en la necropsia de estos pacientes localizadas de forma aislada o combinada en extensas áreas de la corteza cerebral, de la sustancia blanca bihemisférica, el tálamo o más raramente en el tronco cerebral¹⁶. 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**. De hecho, en la mayoría de los estudios post-mortem en pacientes en EV/SVSR, 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 presente ritmo de sueño-vigilia y se muestre “*despierto*” en determinados momentos del día. Corroborando estos hallazgos, Adams y cols.¹⁷ en un estudio patológico clásico realizado sobre 45 pacientes, mostraron la

presencia de lesiones talámicas en el 80% de los casos, signos de daño axonal difuso en el 71% y presencia de lesiones no hemorrágicas de pequeña extensión en el tronco en el 14% de los pacientes.

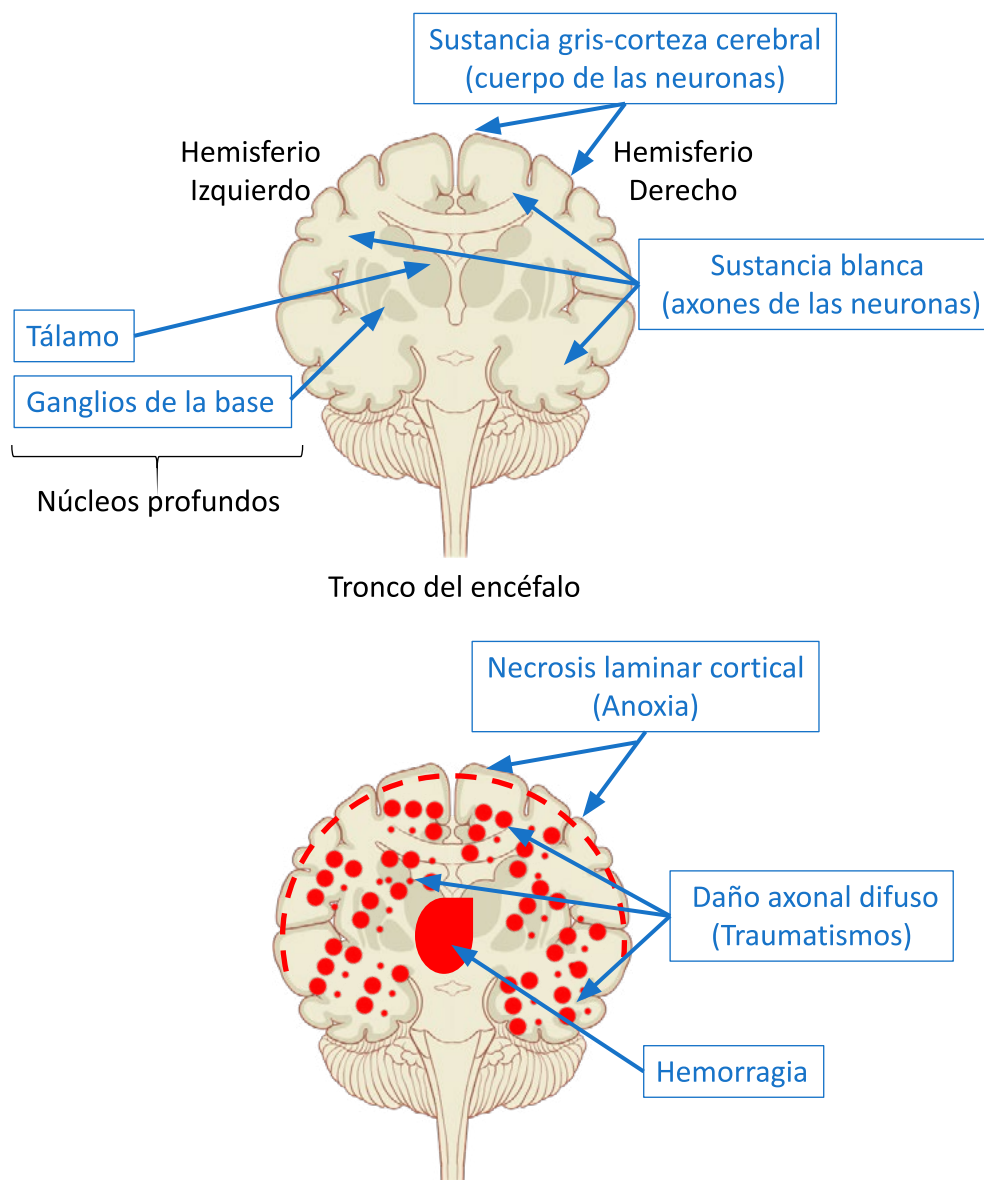
En concreto, en términos globales el EV/SVSR esta fundamentalmente generado por la **pérdida de funcionalidad corticotalámica** bien por desconexión, por pérdida neuronal o por pérdida de las aferencias troncoencefálicas debido a:

- Lesiones difusas en **la sustancia blanca bihemisférica**, preferentemente en el caso de lesiones postraumáticas, debido al efecto de las fuerzas de aceleración-desaceleración generadas en el traumatismo.
- **Necrosis laminar extensa de la corteza cerebral y los núcleos talámicos** preferentemente tras lesiones hipóxico-isquémicas tras parada cardio-respiratoria.
- **Afectación de los núcleos talámicos y del tegmento pontomesencefálico** por lesiones vasculares isquémicas con una relativa preservación de núcleos de la porción caudal del tronco cerebral.

La presencia y extensión del daño axonal así como de la afectación talámica se considera hoy por hoy un marcador pronóstico tanto de recuperación del nivel de consciencia como de recuperación funcional en estos pacientes. De hecho, en estadios crónicos, el daño axonal difuso puede provocar una degeneración walleriana de los tractos de sustancia blanca descendente que genera una progresiva atrofia cerebral con un incremento ex-vacuo del tamaño ventricular que puede confundirse con una hidrocefalia activa y que tiene un marcado carácter pronóstico negativo.

Etiológicamente, **en el caso de la afectación traumática, el hallazgo más común en los casos de EV/SVSR, es la afectación de la sustancia blanca difusa (daño axonal difuso) y/o de los núcleos talámicos**¹⁸⁻²¹. 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. 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 del tronco de encéfalo (**Figuras 3 y 6**).

Figura 6: Correlatos neuropatológicos más frecuentemente descritos en los pacientes con EAC en función de la etiología.



En consonancia con los hallazgos neuropatológicos descritos a finales del siglo pasado, las pruebas de neuroimagen funcional realizadas en esta población, han demostrado una reducción global, mayor del 50% de la normalidad, en el metabolismo cortical medida con tomografía de emisión de positrones (FDG-PET), con relativa preservación de la actividad troncoencefálica. Estudios descriptivos más precisos han podido demostrar la posibilidad de que estos pacientes presenten áreas parcheadas de funcionamiento/metabolismo en la corteza primaria, pero con una marcada reducción en zonas asociativas de la corteza, que forman parte tanto de la red intrínseca (corteza mesial, precúneo, etc.) como de las áreas dorsolaterales de la corteza frontal y parietal responsables del procesamiento de estímulos externos²². Hallazgos similares han sido descritos en pacientes sometidos a anestesia, así como durante el sueño superficial en sujetos sanos, lo que demues-

tra que, aunque estos pacientes pueden tener preservada cierta funcionalidad corticotalámica, esta no alcanza la extensión o intensidad requerida para integrar una respuesta consciente²³.

Estado de Mínima Consciencia

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/SVSR con la salvedad de que **los pacientes en EMC preservan el número suficiente de conexiones (neuronas y/o axones) 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^{18,19,24}. Algunos estudios han demostrado un menor cociente lesiones difusas/lesiones focales, un menor número global de lesiones difusas tipo II/III de la clasificación de Marshall (42% en EMC respecto a 71% en EV/SVSR), y un menor número de lesiones talámicas en los pacientes en EMC (50% en EMC respecto a 80% en pacientes en EV/SVSR), 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 pacientes². Los estudios de neuroimagen funcional mediante fMRI y tomografía de emisión de positrones han confirmado estos hallazgos, demostrando un patrón de activación cortical, abarcando áreas asociativas multimodales, de similar distribución, pero menor intensidad en pacientes en EMC comparado con controles²⁵⁻²⁷. En consonancia con estos datos, los estudios de recuperación en pacientes en EV/SVSR han demostrado una gradual recuperación del metabolismo cerebral global, y específicamente de la funcionalidad de las redes frontoparietales involucradas preferentemente en la percepción de estímulos ambientales²⁸.

Recientemente los pacientes en EMC se han categorizado en función de la relevancia clínica de sus respuestas. **Los pacientes en EMC-se caracterizarían por presentar únicamente respuestas voluntarias consideradas de nivel bajo** (fijación seguimiento, ocular) en ausencia de signos de interacción de alto nivel como seguimiento de órdenes, o verbalización inteligible que en caso de aparecer apuntarían hacia el diagnóstico de EMC+. Probablemente estas dos situaciones clínicas diferenciadas sean la expresión de un sustrato neuropatológico diferente tal y como han demostrado diferentes estudios empleando técnicas funcionales. De hecho, esta diferencia parece basarse más en cambios funcionales que estructurales²⁹. Desde su descripción, el grupo de pacientes en EMC+ ha mostrado una mayor preservación del metabolismo cerebral en áreas corticales del hemisferio izquierdo relacionadas con el lenguaje y otras zonas de la corteza premotora, corteza motora suplementaria y corteza asociativa sensitivo-motora. Estudios de funcionalidad han demostrado que más que la alteración estructural presente en estos dos grupos de pacientes, es la desco-

nexión funcional de áreas relevantes en el procesamiento lingüístico (Broca, Wernicke, etc.) lo que parece diferenciar a los pacientes en EMC- comparados con los pacientes en EMC+³⁰.

Disociación cognitivo-motora

El esquema de clasificación diagnóstica de los pacientes en estados alterados de consciencia ha añadido recientemente el concepto de **disociación cognitiva motora también conocida como consciencia encubierta**³¹. Esta entidad clínica se caracteriza por la **presencia de actividad cerebral voluntaria detectada por pruebas funcionales**, habitualmente fMRI o EEG, **en pacientes cuyo diagnóstico conductual en base a escalas clínicas, sugiere coma, EV/EVSR o EMC-**³². Aunque todavía quedan muchas preguntas sobre la incidencia, las características clínicas, el pronóstico y la capacidad de respuesta terapéutica de los pacientes en este estado, la evidencia indica que estos pacientes representan un subgrupo distinto de pacientes, cuyas redes cerebrales y características clínicas pueden diferir fundamentalmente de las de otros subgrupos. Recientemente se ha propuesto que en estos casos existiría un predominio de la afectación talámica ventrolateral frente a la afectación de predominio central descrita tradicionalmente en los estudios neuropatológicos de pacientes en EV/SVSR. Esta afectación, generaría una disfunción predominante en los circuitos motores talamocorticales bilaterales, (redes dirigidas hacia corteza motora primaria) con relativa preservación de las vías dirigidas hacia corteza motora suplementaria y las áreas premotoras lo que explicaría la capacidad de estos pacientes parece realizar con éxito tareas de imaginación motora aun en ausencia de respuestas clínicas motoras observables¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: A Syndrome in Search of a Name. *The Lancet*. 1972;299(7753):734-7.
2. Jennett B., Adams JH., Murray LS., Graham DI. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology*. 2001, doi: 10.1212/WNL.56.4.486.
3. Graham DI., Adams JH., Murray LS., Jennett B. Neuropathology of the vegetative state after head injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2005;15(3-4):198-213.
4. Parvizi J. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*. 2003;126(7):1524-36, doi: 10.1093/brain/awg166.
5. Långsjö JW., Alkire MT., Kaskinoro K., Hayama H., Maksimow A., Kaisti KK., et al. Returning from oblivion: Imaging the neural core of consciousness. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(14):4935-43, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4962-11.2012.
6. Balkin TJ., Braun AR., Wesensten NJ., Jeffries K., Varga M., Baldwin P., et al. The process of awakening: A PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain*. 2002;125(10):2308-19, doi: 10.1093/brain/awf228.
7. Schiff ND., Fins JJ. Deep brain stimulation and cognition: moving from animal to patient. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(6):638-42.
8. Fins JJ. Disorders of consciousness, past, present, and future. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2019;28(4):603-15, doi: 10.1017/S0963180119000719.
9. Giacino JT., Fins JJ., Laureys S., Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Publishing Group*. 2014:1-16.
10. Fernández-Espejo D., Rossit S., Owen AM. A thalamocortical mechanism for the absence of overt motor behavior in covertly aware patients. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1442-50, doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2614.
11. Fernández-Espejo D., Junque C., Cruse D., Bernabeu M., Roig-Rovira T., Fábregas N., et al. Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state. 2010:1-10.
12. Thibaut A., Bruno M-A., Chatelle C., Gosseries O., Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med*. 2012.

13. di Perri C., Stender J., Laureys S., Gosseries O. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. *Epilepsy & Behavior*. 2014;30:28-32, doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.014.
14. Edlow BL., Claassen J., Schiff ND., Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2020, doi: 10.1038/s41582-020-00428-x.
15. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci*. 2010;1-9, doi: 10.1016/j.tins.2009.11.002.
16. KINNEY HC., SAMUELS MA. Neuropathology of the Persistent Vegetative State. A Review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53(6):548-58, doi: 10.1097/00005072-199411000-00002.
17. Adams JH., Graham DI., Murray LS., Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982;12(6):557-63, doi: 10.1002/ana.410120610.
18. Fernández-Espejo D., Junque C., Bernabeu M., Roig-Rovira T., Vendrell P., Mercader JM. Reductions of Thalamic Volume and Regional Shape Changes in the Vegetative and the Minimally Conscious States. *J Neurotrauma*. 2010;27(7):1187-93.
19. Fernández-Espejo D., Bekinschtein T., Monti MM., Pickard JD., Junque C., Coleman MR., et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*. 2011;54(1):103-12, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.035.
20. Adams JH., Jennett B., McLellan DR., Murray LS., Graham DI. The neuropathology of the vegetative state after head injury. *J Clin Pathol*. 1999;52:804-6, doi: 10.1136/jcp.52.11.804.
21. Laureys S., Owen AM., Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurology*. 2004;3:437-46, doi: 10.1016/S1473-2601(04)00852-X.
22. Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L., Voss HU., Crone JS., de Los Angeles C., et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*. 2015;138(9):2619-31, doi: 10.1093/brain/awv169.
23. Laureys S., Faymonville ME., Degueldre C., del Fiore G., Damas P., Lambermont B., et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*. 2000;123(8):1589-601, doi: 10.1093/brain/123.8.1589.
24. García-Panach J., Lull N., Lull JJ., Ferri J., Martínez C., Sopena P., et al. A voxel-based analysis of FDG-PET in traumatic brain injury: Regional metabolism and relationship between the thalamus and cortical areas. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1707-17, doi: 10.1089/neu.2011.1851.

25. Laureys S., Schiff ND. Coma and consciousness: Paradigms (re) framed by neuroimaging. *Neuroimage*. 2012;61 (2):478-91.
26. Laureys S., Piret S., Ledoux D. Quantifying consciousness. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):789-90.
27. Laureys S., Owen AM., Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet neurology*. 2004;3(9):537-46.
28. 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(9217):1790-1.
29. Bruno M-A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2011;259(6):1087-98.
30. Bruno MA., Schnakers C., Boly M., Hustinx R., Vanhaudenhuyse A., Kirsch A., et al. Subcategorizing the minimally conscious state based on cerebral metabolism PET studies. Nineteenth Meeting of the European Neurological Society. 2009.
31. Owen AM., Coleman MR., Boly M., Davis MH., Laureys S., Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* (1979). 2006, doi: 10.1126/science.1130197.
32. Pincherle A., Rossi F., Jöhr J., Dunet V., Ryvlin P., Oddo M., et al. Early discrimination of cognitive motor dissociation from disorders of consciousness: pitfalls and clues. *J Neurol*. 2020;1:3, doi: 10.1007/s00415-020-10125-w.

3 RECOMENDACIONES

3.1. DIMENSIÓN I: EVALUACIÓN CLÍNICA

¿Cuáles son los **aspectos clínicos** relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

INTRODUCCIÓN

La alteración del nivel de consciencia, medida habitualmente por la GCS, continúa siendo el elemento clínico de mayor trascendencia para clasificar la gravedad de una lesión cerebral. Para la mayor parte de especialidades clínicas la alteración de la consciencia representa la fase final o terminal de una enfermedad neurodegenerativa, oncológica o de otro tipo. Sin embargo, en los pacientes con daño cerebral adquirido (DCA) la alteración del nivel de consciencia puede significar, en el mejor de los casos, el principio del proceso de recuperación¹. Las alteraciones del nivel de consciencia en estas entidades suponen además una oportunidad única para avanzar en el estudio de la naturaleza de la consciencia humana, tal y como demuestra el incremento de publicaciones científicas a este respecto en las últimas décadas².

En la práctica clínica habitual **la valoración del nivel de consciencia se basa en la observación de conductas, acciones, o actos espontáneos o dirigidos** ante estímulos de complejidad creciente del entorno. Aunque el diagnóstico de los pacientes con alteración de la consciencia sigue siendo eminentemente clínico, algunas técnicas de neuroimagen funcional, fundamentalmente fMRI y PET, o neurofisiológicas (EEG), han atraído la atención científica y clínica en los últimos años, a la luz de la creciente evidencia de que pueden detectar el procesamiento cognitivo activo en ausencia de signos conductuales de consciencia. Aunque probablemente en un futuro estas herramientas formarán parte cotidiana del protocolo diagnóstico de estos enfermos, hoy en día se consideran herramientas de ayuda diagnóstica cuya información puede complementar la información de la valoración clínica en estos casos³.

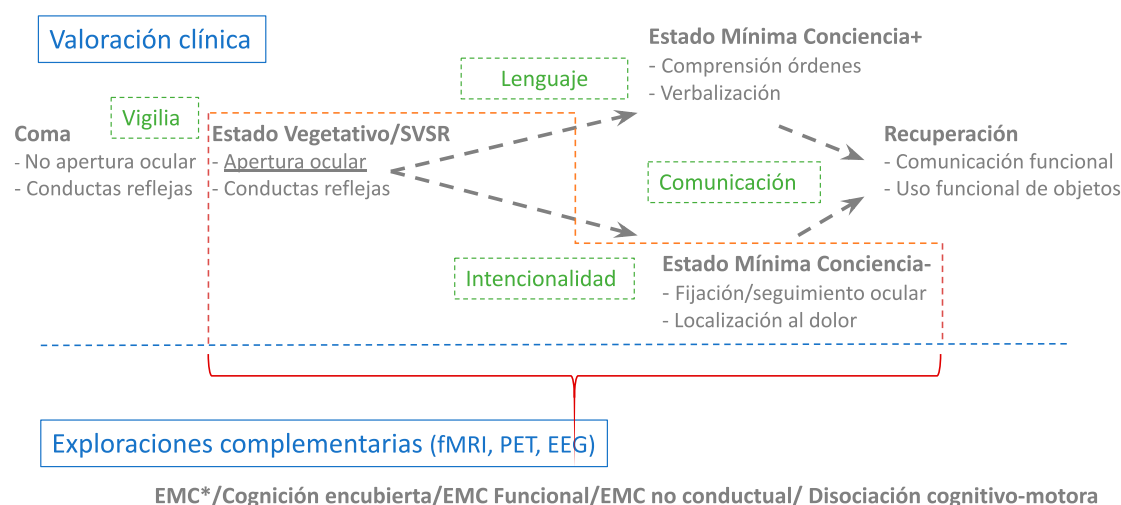
Neurológicamente, el nivel de "arousal" generalmente puede valorarse simplemente examinando la presencia de apertura ocular, espontánea o a la orden, mientras que el nivel de "awareness" exige la presencia de algún tipo de conducta intencional y reproducible, lo que puede ser más complejo de valorar en algunos pacientes⁴. La detección de cualquiera de estos signos está sujeta a una marcada **variabilidad inter e intra-evaluador** debido a las propias fluctuaciones clínicas de muchos pacientes y a numerosos factores de confusión que dificultan la interpretación de los signos observados. Entre los factores

de confusión más frecuentes destacan la importante fatiga presente en muchos de estos pacientes, los graves déficits sensitivo-motores o las alteraciones cognitivas y de lenguaje que pueden alterar las respuestas observables y el uso de medicaciones sedantes, ansiolíticos o analgésicos, entre otras. Además, como en todo diagnóstico basado en la detección de signos clínicos, existe un sesgo subjetivo de evaluación dependiente de la frecuencia de las evaluaciones realizadas, o del entrenamiento o experiencia del evaluador, entre otros factores³. Con todas estas limitaciones, actualmente, los estudios describen entre un **30-40% de errores diagnósticos** en esta población con las consiguientes implicaciones clínicas, en términos pronósticos, terapéuticos, o de acceso a recursos, y otros condicionantes éticos como las decisiones vinculadas al final de la vida⁵.

Un último aspecto a considerar, es que **la evolución clínica de estos pacientes suele ser gradual** por lo que resulta fundamental la observación seriada de estos pacientes a través de exploraciones repetidas, con el objetivo de identificar las posibles respuestas conductuales de mayor complejidad que pueden aparecer a lo largo del tiempo. La valoración clínica de estos pacientes debe realizarse por equipos expertos empleando herramientas de valoración estandarizadas que incluyan una evaluación estructurada de las diferentes respuestas clínicas posibles ante estímulos jerarquizados. ⁶Actualmente, tanto las principales entidades americanas como europeas recomiendan emplear la CRS-R⁷, recientemente validada al castellano⁸ (**ANEXO I**).

En la práctica clínica resulta especialmente relevante la diferenciación de los estados alterados de consciencia de otras situaciones clínicas en las que la severidad de las alteraciones físicas o cognitivas resultantes dificulta o limita notablemente la capacidad de interacción y respuesta, sin que en ello intervenga ninguna alteración específica de la consciencia. Durante estos últimos 50 años la clasificación de los pacientes con alteración del nivel de consciencia ha variado considerablemente. Los cambios semiológicos han podido deberse a la influencia de las diferentes especialidades médicas implicadas en el manejo de estos enfermos, a la falta de límites bien definidos entre las distintas condiciones clínicas, a la connotación negativa de algunos de los términos empleados o a las implicaciones que estos diagnósticos pudieran tener sobre el pronóstico o sobre otro tipo de decisiones legales y éticas⁹. Con el fin de aportar un marco conceptual de referencia para el diagnóstico y tratamiento de estos estados, las principales guías diagnósticas publicadas hasta la fecha definen tres niveles ascendentes de alteraciones de la consciencia: **coma, estado vegetativo (EV) o síndrome de vigilia sin respuesta (SVSR) y estado de mínima consciencia (EMC)**. Esta nomenclatura ha seguido evolucionando en los últimos 15 años con ligeras modificaciones entre las que se encuentran la definición de nuevas categorías diagnósticas como el EMC+, el EMC- y el EMC* o síndrome de cautiverio funcional que describiremos en los siguientes apartados. A continuación, se exponen los principales criterios diagnósticos de esta población (**Figura 7 y Tabla 18**).

Figura 7: Nosología propuesta de las entidades diagnósticas tras el coma.



EG: electroencefalograma. **fMRI:** functional magnetic resonance imaging (resonancia magnética funcional). **PET:** Positron emission tomography (tomografía de emisión de positrones).

COMA

El estado de coma se define como un estado de **profunda pérdida de los dos componentes fundamentales de la consciencia** ("arousal y awareness") lo que condiciona una incapacidad para responder tanto a estímulos externos como a las necesidades internas. Este estado neurológico puede estar producido por diferentes etiologías y se caracteriza, de acuerdo a los dos componentes citados anteriormente, por la alteración del nivel de alerta ("arousal") y por la ausencia de evidencia de consciencia de uno mismo y del entorno ("awareness"). Clínicamente, el paciente en coma **permanece con los ojos cerrados sin que puedan apreciarse periodos de vigilia**, no aparecen respuestas dirigidas ante los estímulos ambientales ni respuestas localizadas a estímulos externos, y no hay signos de comprensión ni de expresión del lenguaje. No responden de forma dirigida al sonido ni al dolor, ni presentan movimientos voluntarios o dirigidos. La conducta se limita a una actividad refleja reducida que indica una afectación grave tanto de los sistemas de conectividad que conectan el tronco del encéfalo con el tálamo y la corteza¹⁰. En el estado de coma las funciones del córtex cerebral, diencefalo y sistemas de activación superior están marcadamente deprimidas¹¹. Por lo general la duración de este periodo suele ser limitada, desde unos pocos minutos hasta pocas semanas. Este periodo suele finalizar o bien con la recuperación o el fallecimiento de la persona que lo sufre o bien con la transición hacia un estado de vigilia sin respuesta. En resumen, los cuatro aspectos que caracterizan el estado de coma son:

- No existe apertura ocular ni espontánea ni ante estímulos externos.
- No existe ciclo sueño-vigilia.
- No existen signos de interacción con el entorno ni consciencia de uno mismo.
- No existen movimientos voluntarios o dirigidos.

ESTADO VEGETATIVO/SÍNDROME DE VIGILIA SIN RESPUESTA

Al igual que en el periodo de coma, en este periodo solo se observan respuestas motoras reflejas, sin interacción voluntaria hacia el medio, si bien **estos pacientes presentan, a diferencia de los pacientes en coma, periodos de vigilia** en los que mantienen los ojos abiertos (signo de recuperación del sistema de activación reticular troncoencefálico). **Las funciones autonómicas**, dependientes del tronco cerebral, como la respiración, el ritmo cardíaco o la regulación de la temperatura **están habitualmente conservadas**, por lo que las intervenciones de soporte vital, como ventilación mecánica, generalmente no son necesarias en estos pacientes (**Tablas 13 y 14**). Algunos movimientos de estos pacientes pueden generar dificultades de interpretación. Característicamente pueden apreciarse movimientos espontáneos normales (movimientos oculares, chasquido de lengua), reflejos (pupilar, oculocefálico, oculo-vestibular, corneal, deglutorio, tusígeno, nauseoso) o patológicos (succión, mordida, búsqueda, protrusión y retracción lingual). En estos pacientes pueden observarse además expresiones faciales, como sonrisa o muecas, incluso llanto, gruñidos, gemidos o alguna vocalización aislada, pero no en el contexto de una interacción significativa con el entorno. La idea fundamental de esta situación es que los mecanismos motores encargados de dar respuesta a través del movimiento o la verbalización están intactos, aunque no pueden ser activados de forma consciente o voluntaria por la persona que lo sufre. Algunos estímulos como los ruidos o la estimulación nociceptiva pueden producir una respuesta generalizada de incremento del nivel de alerta con aumento de la frecuencia respiratoria, muecas, u otros reflejos orofaciales, o movimientos de los miembros no localizados (extensión, flexión o retirada flexora). Algunos pacientes también pueden presentar algunos movimientos estereotipados de las extremidades que pueden generar confusión si se interpretan de forma aislada. La preservación de las funciones vitales sugiere una relativa preservación del tronco cerebral con grave afectación de sustancia blanca y/o sustancia gris de ambos hemisferios cerebrales.

Tabla 13: Criterios clínicos diagnósticos para el síndrome de vigilia sin respuesta.

SÍNDROME DE VIGILIA SIN RESPUESTA
• Apertura ocular espontánea con preservación del ritmo sueño-vigilia. • Preservación del nivel de alerta con severa afectación o falta de consciencia de uno mismo o del entorno e incapacidad para interactuar con los otros. • Falta de evidencia de respuesta, reproducible, intencionada o voluntaria ante estímulos visuales, auditivos, táctiles, o nociceptivos. • Falta de evidencia de lenguaje comprensivo o expresivo. • Preservación de funciones hipotalámicas y autonómicas como para permitir la supervivencia con cuidados médicos y de enfermería. • Preservación variable de los reflejos troncoencefálicos y espinales.

Tan importante como reconocer las características que definen este estado, es reconocer aquellos signos clínicos que pueden apreciarse en esta población y aquellos que son incompatibles con el mismo (**Tabla 14**). En este sentido, el diagnóstico de EV/SVSR debe ser cuestionado cuando los pacientes muestran algún grado de seguimiento visual continuado o fijación visual reproducible y consistente ante estímulos del entorno. Igualmente, otras características incompatibles con este diagnóstico son la evidencia de discriminación perceptiva, la presencia de actos con intencionalidad, incluida la respuesta de localización ante el dolor de forma reproducible, o la presencia de intentos comunicativos. A nivel emocional, una respuesta emocional desencadenada frente a un estímulo coherente es incompatible con el diagnóstico de SVSR, mientras que una sonrisa o llanto espontáneo sin ningún desencadenante aparente sí sería compatible. Aunque en ocasiones puede resultar complicado, es esencial descartar la ausencia formal de cualquier signo de intencionalidad ante cualquier gesto, postura, movimiento o acción que presenten estos pacientes antes de hacer el diagnóstico de SVSR.

Tabla 14: Resumen de comportamientos típicos que pueden ocurrir en el EV/SVSR.

Movimientos espontáneos
• Masticación, rechinar de dientes, chasquido de lengua • Movimientos oculares erráticos • Movimientos de las extremidades no dirigidos • Movimientos faciales: sonrisas o muecas • Derramamiento de lágrimas • Sonidos como gruñidos o gemidos
Movimientos reflejos
Los siguientes reflejos suelen estar preservados: • Reflejos troncoencefálicos: pupilares, oculocefálicos, oculovestibulares • Reflejo de amenaza • Reflejos orofaciales normales o patológicos • Reflejo de prensión Algunos estímulos, como el dolor o ruidos, pueden desencadenar: • Aceleración de la respiración • Muecas o movimientos orofaciales • Movimientos de los miembros como postura anómala, extensión o retirada flexora La mirada puede dirigirse brevemente hacia: • Un objeto en movimiento • Un sonido fuerte Pero no suelen seguir a un objeto en movimiento durante más de uno o dos segundos.

ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA

El estado de mínima consciencia (EMC) es una condición de alteración grave del nivel de consciencia que se distingue del EV/SVSR por la **presencia de mínima, pero claramente discernible de alguna evidencia de consciencia de uno mismo o del entorno**¹². Aunque la existencia de este subgrupo de pacientes era conocida incluso en el momento de la descripción de EV por la MSTF, no fue hasta 1995 en que se introdujo el término de "*estado de mínima respuesta*", para hacer referencia a este grupo de pacientes, qué a diferencia de los pacientes en EV/SVSR, sí respondían al entorno, si bien lo hacían de forma eventual e inconsistente. Como vimos anteriormente, los criterios diagnósticos definitivos de este estado y su denominación definitiva como EMC fueron propuestos y aceptados finalmente en el 2002 por el grupo de Aspen¹³.

De acuerdo con estos criterios, los pacientes en EMC muestran un adecuado nivel de alerta ("*arousal*") pero con respuestas de interacción con el entorno irregulares ("*awareness*"). Una característica distintiva del EMC es la inconsistencia en la respuesta, es decir, los pacientes pueden emitir una respuesta positiva o negativa ante determinado estímulo en diferentes momentos de la exploración o en diferentes exploraciones a lo largo del tiempo. No es de extrañar, por tanto, que, para un correcto diagnóstico de cualquiera de estos estados, sea necesario realizar valoraciones seriadas, antes de poder emitir un diagnóstico preciso. No es inhabitual que el comportamiento de interés puede ocurrir con poca frecuencia, puede ser ambiguo o puede estar enmascarado por complicaciones concurrentes (fatiga, inestabilidad clínica, consumo de fármacos, etc.).

El signo que con mayor frecuencia marca **el paso de EV/SVSR a EMC suele ser la aparición de respuestas visuales**. La respuesta visual no refleja, consiste habitualmente en movimientos de fijación o seguimiento visual en respuesta a los estímulos presentados o novedosos del ambiente. Además de las respuestas visuales estos pacientes pueden presentar entre otros (**Tabla 15**):

- Episodios de llanto, sonrisa o risa que deben ser coherentes con el contenido del estímulo emocional lingüístico o visual presentado, pero no ante estímulos neutros.
- Vocalizaciones, verbalizaciones inteligibles y/gestos como respuesta directa a la estimulación (incluidas respuestas verbales o gestuales de "*sí/no*", independientemente de la exactitud de las mismas).
- Movimientos intencionados de alcance dirigidos hacia objetos colocados dentro de su campo de visión, y con una relación clara entre la ubicación del objeto y la dirección del movimiento.
- Intentos por adaptarse a la forma o tamaño de un objeto al manipularlo.
- Respuesta a órdenes simples.
- Presencia de alguna muestra de intencionalidad comunicativa.

Tabla 15: Criterios de EMC del Royal College of Physicians (2020)

Debe darse una o más de las siguientes conductas:
• Responde adecuadamente a órdenes simples. • Respuestas SI/NO verbales o gestuales (independientemente de si son correctas o incorrectas). • Verbalización inteligible (considerando que el contenido puede no ser coherente por déficits de articulación o psicolingüísticos). • Conducta o comportamiento con un propósito u objetivo dirigido (incluyendo conductas motoras o afectivas): • Que ocurren en estrecha relación con un estímulo relevante del entorno. • Que no se debe a una actividad espontánea o refleja.
Cualquiera de los siguientes ejemplos proporciona evidencia suficiente para una respuesta conductual que solo es explicable a través de la presencia de cierto grado de procesamiento consciente:
• Episodios de llanto, sonrisa o risa en respuesta a estímulos verbales o visuales de contenido emocional que no se producen ante estímulos neutrales. • Vocalizaciones o gestos en respuesta directa al contenido lingüístico de comentarios o preguntas. • Intentos de alcanzar objetos con una clara relación entre la ubicación del objeto y la trayectoria del movimiento de alcance • Manipular o sostener objetos con la mano de forma congruente con la forma y el tamaño del objeto. • Seguimiento ocular sostenido o fijación ocular sostenida en respuesta directa a un estímulo novedoso o móvil. • Otros signos que sugieren capacidad de localización o discriminación: • Movimientos hacia un objeto percibido o • Respuestas diferentes a diferentes objetos o personas

Algunos autores han cuestionado la utilidad de la distinción entre el EV/SVSR y el EMC considerando la pobre recuperación funcional de ambos grupos¹⁴. Sin embargo, gracias a los datos de neuroimagen funcional hoy sabemos que ambos estados expresan clínicamente notables diferencias en el procesamiento cerebral residual, lo que se traduce en un pronóstico completamente diferente en términos de recuperación de la consciencia^{15,16}. A diferencia de los pacientes en EV/SVSR, las pruebas de neuroimagen estructural han mostrado la preservación de áreas más o menos extensas de la corteza asociativa, mientras que las pruebas neuroimagen funcional han mostrado la preservación parcial de las principales redes neuronales cortico-subcortical implicadas en la consciencia (red de estado por defecto y red fronto-parietal), o de las redes implicadas en el procesamiento del lenguaje y la percepción de la información sensorial, incluido el dolor, entre otras.

Los Estados de Mínima Consciencia + y –

La heterogeneidad clínica que caracteriza al EMC y el amplio espectro de respuestas que pueden presentar estos pacientes ha propiciado la descripción de dos subcategorías (**EMC+/EMC–**) en base a la complejidad de las respuestas conductuales observadas y en concreto a cierta **preservación del lenguaje**^{17,18}. En el nivel más inferior denominado EMC–, los pacientes pueden mostrar evidencia de movimientos no reflejos ya sean visuales o motores del tipo localización, manipulación o respuestas motoras automáticas EMC–. Los pacientes en EMC– muestran niveles mínimos de interacción caracterizados por la presencia de movimientos no reflejos como:

- Orientación a estímulos nociceptivos.
- Fijación y seguimiento visual que ocurre como respuesta directa a un estímulo significativo o en movimiento.
- Movimientos o respuestas emocionales apropiadas que ocurren en relación a estímulos relevantes.

El nivel más alto de interacción, denominado EMC +, lo constituyen pacientes capaces de mostrar al menos alguno de los siguientes signos clínicos (**Tabla 16**):

- Seguimiento de órdenes sencillas.
- Verbalizaciones inteligibles.
- Respuestas verbales o gestuales de Si/No.

Los pacientes en EMC+ muestran, por tanto, alguna evidencia de procesamiento lingüístico, aunque aún es posible que lo hagan de forma inconsistente. No obstante, debe tenerse en cuenta que algunos de estos pacientes pueden presentar problemas de expresión/compreensión y por tanto ser catalogados como EMC– cuando dichas dificultades no se deben a una alteración de las redes o sistemas envueltas en el procesamiento consciente, sino que más bien tienen relación con un posible cuadro afásico por afectación de hemisferio izquierdo. Además, en ambos casos es frecuente que encontremos alteraciones de la actividad como agitación psicomotora o signos de liberación frontal como el síndrome de utilización.

Tabla 16: Criterios de EMC + del Royal College of Physicians (2020)

ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA+

- **COMPREENSIÓN:** Responde adecuadamente a órdenes verbales simples.
- **EXPRESIÓN:** Respuestas SI/NO (aunque sean inconsistentes). Verbalización inteligible apropiada a la situación (ya sea vía verbal o escrita). Comunicación intencional verbal o no verbal (gestual).
- **COGNICIÓN:** Copia, empareja o elige objetos. Evidencia de razonamiento/resolución de problemas (ya sea verbal o no-verbal).

Criterios de superar el estado de EMC

Los pacientes que superan el EMC deben presentar al menos uno de estos dos comportamientos complejos¹³:

1. Habilidad para hacer **uso funcional de objetos**. El uso funcional de objetos requiere discriminación y uso apropiado de dos o más objetos presentados en varias ocasiones. Recordemos que los pacientes en EMC pueden manipular objetos según su forma y tamaño, pero no existe conocimiento sobre el uso funcional de los mismos.
2. **Comunicación interactiva de forma consistente** La comunicación debe ser interactiva, fiable y consistente y puede darse mediante lenguaje oral, gestual o a través de cualquier sistema de comunicación aumentativa.

Hay que tener en cuenta que en algunos pacientes en los que no existe una alteración de la consciencia sino un deterioro cognitivo grave o cuadros focales de afasia, apraxia, agnosia, la severidad de las alteraciones cognitivas y sensorio-motrices pueden dificultar el cumplimiento de los criterios de diagnóstico para la emergencia de EMC.

Tabla 17: Cuadro resumen de los criterios diagnósticos en los estados alterados de la consciencia.

COMA
Estado de profunda inconsciencia en el que el sujeto no puede ser despertado.
SÍNDROME DE VIGILIA SIN RESPUESTA (SVSR)
Estado de vigilia sin signos clínicos de consciencia ni de sí mismo ni del entorno.
ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA(EMC)
Mínimos pero discernibles actos, conductas o respuestas sugestivas de autoconsciencia o consciencia del entorno, a través de respuestas comunicativas, emocionales, visuales o motoras.
ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA- (EMC -)
Al menos una • Fijación o seguimiento visual • Localización del dolor • Respuestas emocionales consistentes
ESTADO DE MÍNIMA CONSCIENCIA+ (EMC+)
Al menos una: • Obedece órdenes verbales • Comunicación no funcional intencional: SI/NO gestual o verbal • Verbalizaciones inteligibles
CRITERIOS DE EMERGENCIA DE EMC
• Comunicación funcional • Uso funcional de objetos

OTRAS CONDICIONES CLÍNICAS

Síndrome del cautiverio, enclaustramiento o Locked-in

Debemos diferenciar los estados alterados de la consciencia de otras situaciones clínicas en la que existe una ausencia de respuesta de interacción con el entorno, pero el nivel de alerta se mantiene intacto, o con leves fluctuaciones. Un caso especial son los pacientes con el denominado del **síndrome de cautiverio**, una afección poco común, generalmente causada por una lesión, típicamente vascular, de las **vías corticoespinal y corticobulbar** del tronco cerebral (porción ventral del puente), que ocasiona una **severa afectación motora y del habla** respectivamente. Este síndrome puede presentarse clínicamente de forma completa e incompleta, siendo los primeros los casos de más difícil diagnóstico. La pérdida completa de las aferencias motoras que afectan a la movilidad y a la articulación del lenguaje se puede confundir con una alteración de la capacidad de interaccionar con el entorno en una evaluación a pie de cama. Sin embargo, los pacientes en esta situación muestran un adecuado nivel de consciencia y, a pesar de presentar tetraplejia y anartria, pueden ser capaces de comunicarse por un movimiento ocular parcial (movimiento vertical o cierre de párpados). En algunos casos, la afectación puede extenderse a los núcleos mesencefálicos provocando una paresia oculomotora añadida que complica las posibilidades de comunicación (Locked-in total). Para complicar aún más la evaluación de estos pacientes, este síndrome en su fase inicial puede debutar con una alteración del nivel de alerta que puede confundir al explorador haciéndolo creer que se encuentra ante un paciente en EV/SVSR/EMC. Los hallazgos de neuroimagen y en concreto la descripción de la localización de la lesión restringida a zonas troncoencefálicas resulta de utilidad en estos casos. Aun así, hasta la fecha se ha descrito hasta un porcentaje de errores diagnósticos del 5-15% de pacientes con síndrome del cautiverio incluidos como pacientes con consciencia alterada.

Mutismo acinético

Otra de las condiciones a tener en cuenta para realizar un diagnóstico diferencial es el **mutismo acinético**, considerado un subtipo del EMC, en el que los pacientes pueden parecer aparentemente alertas, y, por tanto, muestran apertura ocular y seguimiento visual hacia los estímulos presentes, y sin embargo apenas exhiben respuestas conductuales; algo similar a lo que ocurre en los pacientes en estado alterado de la consciencia. Estos pacientes muestran una falta voluntaria de movimiento (acinesia) y una práctica total ausencia de lenguaje (mutismo). La incapacidad para seguir órdenes, hablar y participar en otras conductas dirigidas se debe fundamentalmente a una **disminución severa de la iniciativa** o motivación para llevar a cabo estas conductas y no a una disfunción de los sistemas neuronales responsables de producir estos comportamientos, como ocurría por ejemplo en los pacientes en Locked-in. Además, los pacientes en este síndrome no

muestran ninguna reacción hacia los estímulos ambientales, su expresión facial suele encontrarse drásticamente reducida y mostrar una aparente indiferencia sobre lo que ocurre a su alrededor. En algunas ocasiones es posible que las respuestas de estos pacientes, ya sea en forma de verbalizaciones o de movimientos a la orden, se produzca de forma breve y diferida, tiempo después de que se hayan expuesto al estímulo. Generalmente las respuestas se suceden solo después de la exposición a estímulos sensoriales de alta intensidad o de alto contenido emocional o personal significativo para ellos, y permanecen impasibles ante cualquier otro estímulo. Neuropatológicamente, estos pacientes suelen mostrar un daño bilateral de la zona orbitome-sial frontal del córtex, sistema límbico (incluido el septum y el cíngulo anterior) y la formación reticular paramediana meso-diencefálica, comprometiendo los circuitos retículo-cortical y límbico-cortical.

Disociación cognitivo-motora, cognición encubierta, EMC funcional o EMC*

En esta línea, la ciencia se ha enfrentado a un desafío aún mayor en las últimas décadas, identificar a un tipo de pacientes que **no son capaces de seguir órdenes a pie de cama, pero cuya actividad funcional cerebral se modifica durante paradigmas activos** de EEG, PET y fMRI, diseñados para disociar aspectos cognitivos y motores. En 2006, Owen y cols.¹⁹ describieron el término **“cognición encubierta”** (del inglés, “*covert cognition*”) a partir del caso de una joven que tras sufrir un accidente de tráfico cumplía criterios clínicos de EV/SVSR pero era capaz de seguir órdenes sencillas, tal y como mostraba su actividad metabólica registrada en una fMRI, durante una tarea de imaginación mental, similar al patrón de actividad observado en sujetos sanos.

Desde entonces diferentes autores han propuesto los términos de **EMC no-conductual, EMC*, síndrome de cautiverio funcional, síndrome de disociación cognitiva motora, o consciencia encubierta**, entre otros, para describir a estos pacientes. Si bien la terminología ha evolucionado y probablemente lo siga haciendo en los próximos años, la base conceptual en todos estos casos se fundamenta en una clara disociación entre una extrema alteración de las respuestas observables en una exploración clínica rutinaria y un funcionamiento cognitivo preservado, identificado a través de técnicas funcionales, en un paciente cuyo diagnóstico conductual a pie de cama, medido a través de escalas neuroconductuales sugiere EV/SVSR o EMC-²⁰. Estos pacientes por definición no deben tener lesiones troncoencefálicas que justifiquen la ausencia de respuestas clínicas.

Recientemente Eldow y cols. han diferenciado varios subgrupos de pacientes dentro de esta misma categoría en función del paradigma funcional empleado (activo, pasivo o reposo). Para estos autores, no hay que confundir la respuesta activa con la activación de zonas cerebrales en respuesta pasiva a estímulos visuales o auditivos, que tam-

bién se produce en sujetos sanos cuando no están respondiendo a la estimulación, sino simplemente están percibiendo el estímulo²⁰. Para el subgrupo de pacientes con diagnóstico clínico de EV/SVSR/EMC- que solo muestran respuestas ante **paradigmas pasivos**, estos autores han sugerido el término de “**procesamiento cortical encubierto**”, mientras que el término “**disociación cognitiva-motora**” se reservaría solo para aquellos que muestren respuestas ante paradigmas activos.

Síndrome confusional post-traumático

Por último, es crucial distinguir a los pacientes en EV/SVSR/EMC de los pacientes, que, aun presentando una **afectación cognitiva severa, hayan superado el periodo de EMC**. Durante este periodo, estos pacientes suelen presentar confusión, importante desorientación en las tres esferas (temporal, personal y espacial) y graves alteraciones de memoria, con alteración en la capacidad de aprendizaje, fijación y recuperación de nueva información. Estos pacientes exhiben también, alteraciones de la actividad muy acusadas, como agitación psicomotora, fatiga mixta, enlentecimiento psicomotor, acinesia, o síndromes de liberación frontal, pudiendo aparecer alteraciones del pensamiento, como confabulaciones, alucinaciones, delirios o alteraciones perceptuales. Además, este estado se caracteriza por presentar **graves alteraciones en los procesos atencionales simples**, mostrando serias dificultades para focalizar o mantener la capacidad de atención. Es común observar en estos estados fluctuaciones a lo largo del día, pudiendo empeorar la sintomatología a última hora del día, o cuando los pacientes están más cansados.

En el caso de los traumatismos craneoencefálicos, recientemente se ha acuñado el término **estado confusional postraumático** para sustituir al tradicional periodo de amnesia postraumática con el que se definía a este periodo. Recordemos que la superación del EMC exige la capacidad para mostrar un uso funcional de objetos y/o mantener comunicación funcional pero como ya hemos dicho, ello no significa que las capacidades cognitivas o motoras de estos pacientes estén completamente recuperadas. En muchas ocasiones, los graves déficits sensorio-motores y cognitivos presentes, junto a la presencia de alteraciones de la actividad descritas, pueden provocar que los pacientes no exhiban las respuestas necesarias para cumplir de forma consistente con los criterios clínicos exigidos para superar estos estados y puedan ser catalogados de forma incorrecta como EMC+²¹. La emergencia de este nivel a un nivel de cognición superior viene marcada por la recuperación de la capacidad para atender y procesar información nueva, la capacidad para orientarse en las tres esferas (pudiendo cometer errores aislados), la capacidad para aprender nueva información y la estabilización de las graves fluctuaciones cognitivas y conductuales propias de los pacientes en estado alterado de la consciencia.

Tabla 18: Características clínicas de los estados alterados de la consciencia

	COMA	EV/SVSR	EMC-	EMC+	EMERGENCIA DE EMC
Apertura Ocular	Ausente	Esontánea Ante estimulación	Esontánea	Esontánea	Esontánea
Movimientos	Ausentes	Reflejos / Estereotipados	Esontáneos / Manipulación Objetos	Esontáneos / Manipulación Objetos	Uso funcional de objetos
Respuesta al dolor	Postura anómala / Ninguna	Retirada Flexora / Postura anómala	Localización	Localización	Localización
Respuesta visual	Ausente	Amenaza	Fijación / Seguimiento Localización objetos	Reconocimiento de objetos	Reconocimiento de objetos
Respuesta afectiva	Ausente	No consistente	Adecuada	Adecuada	Adecuada
Respuesta a órdenes	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Reproducible	Reproducible / Consistente
Verbalización	Ninguna	Ninguna	Vocalización aleatoria / Ninguna	Palabras inteligibles	Palabras inteligibles
Comunicación	Ninguna	Ninguna	No funcional	No funcional	Funcional

RECOMENDACIONES BASADAS EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

¿Cuáles son los aspectos clínicos relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

Tabla 19: Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia.

La Escala de Recuperación del Coma-Revisada (CRS-R) es la escala de elección para la clasificación diagnóstica del nivel de consciencia de estos pacientes. - Esta escala, puede emplearse tanto en situación subaguda (en pacientes en UCI con el mínimo nivel de sedación posible), como en pacientes crónicos o que requieran una asistencia a largo plazo. - Dado que la aplicación de la CRS-R requiere tiempo (15-60 min) y personal cualificado y con experiencia, pueden emplearse otros métodos más breves para hacer un seguimiento regular siempre teniendo en cuenta que cualquier otro método tiene menor sensibilidad para detectar posibles pacientes en EMC. - Se deben ofrecer los datos de cada subapartado o usar la puntuación global modificada dado que la puntuación total puede no distinguir los pacientes en SVSR/EMC. - Deben tenerse en cuenta los posibles factores de confusión que pueden alterar el resultado: déficits motores, visuales, auditivos y/o cognitivos (atención, memoria, lenguaje, flexibilidad mental, etc.), intubación, sedación, así como otras variables relacionadas con el entorno dado que, por ejemplo, la presencia/ausencia de los familiares puede incrementar las respuestas visuales.	NIVEL ALTO Recomendación Fuerte a favor con Evidencia Moderada. (Guía Europea-EAN)
Se recomienda sustituir la escala de coma de Glasgow por la escala FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) como herramienta de valoración del nivel de consciencia de estos pacientes en la fase aguda o durante la estancia en la UCI. Aunque la escala <i>FOUR</i> es menos sensible que la <i>CRS-R</i>, resulta adecuada para su uso en situaciones en las que el tiempo de evaluación suele ser más limitado y los pacientes pueden estar intubados. Al contrario que la <i>GCS</i>, la <i>FOUR</i> incluye la valoración de los movimientos oculares, lo que ayuda a reducir el error diagnóstico con el síndrome del	NIVEL ALTO Recomendación Fuerte a favor con Evidencia Moderada. (Guía Europea-EAN)

cautiverio y el EMC y permite una distinción más precisa entre los pacientes en coma y los pacientes con mayores signos de recuperación.	
La Escala de Recuperación del Coma-Revisada (CRS-R), es la escala de elección para la valoración de estos pacientes. Otras escalas como la Wessex Head Injury Matrix (WHIM) o la Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique (SMART), podrían también aportar información relevante clínicamente. Independientemente de la escala empleada, las valoraciones deben realizarse bajo unas condiciones adecuadas, en distintos momentos del día e incluyendo las respuestas observadas en reposo. En los estadios iniciales, deben realizarse al menos 10 valoraciones en un periodo de 2-3 semanas.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Inglesa)
El elemento fundamental en el que se basa el diagnóstico de los pacientes en EAC prolongado (SVSR o EMC) es la evaluación clínica dirigida a valorar la presencia de respuestas de localización o conductas claramente indicativas de percepción de uno mismo o de los estímulos del entorno. El diagnóstico de SVSR o EMC debe basarse en: • Una evaluación realizada por profesionales formados y con experiencia clínica en el manejo de pacientes en EAC prolongados. • Bajo unas condiciones adecuadas. • Empleando herramientas de valoración estructuradas y validadas. • Realizando valoraciones seriadas durante un periodo de tiempo apropiado Y, en conjunción con la información sobre las posibles respuestas conductuales registradas en la historia clínica o en las entrevistas realizadas a los miembros de la familia-cuidadores u profesionales de la salud encargados del cuidado del paciente.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Inglesa)
Los pacientes en SVSR/EMC- durante más de cuatro semanas se consideran como "SVSR/EMC- continuo". Un paciente en SVSR/EMC- puede ser considerado como " crónico " si persiste: >3 meses tras una lesión no traumática. >1 año tras una lesión traumática.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Inglesa)

El seguimiento y supervisión de los pacientes en EAC prolongado debe considerar las siguientes premisas: 1. Todo paciente debe ser asignado a un profesional experto en neurología o neurorrehabilitación responsable del seguimiento y supervisión del caso. Se debe mantener el seguimiento clínico a todos los pacientes en SVSR/EMC al menos hasta que su situación se considere "permanente". 2. Los pacientes en SVSR/EMC "continuo o crónico" deben permanecer bajo seguimiento activo por un servicio especializado en EAC prolongados y deben ser revisados al menos anualmente con el fin de proporcionar una atención especializada y de controlar cualquier cambio significativo en el nivel de respuesta o en el estado clínico. 3. Estas revisiones deben ser realizadas por profesionales clínicos con experiencia en EAC prolongados en colaboración con los médicos de atención primaria responsables de estos pacientes y deben incluir, como mínimo, la aplicación de la escala CRS-R (+/- el WHIM). 4. En la revisión anual, cada decisión debe tomarse considerando cual sería el interés personal del paciente y se debe discutir y acordar el límite o el grado de agresividad que se alcance en cada tratamiento. 5. El diagnóstico de SVSR/EMC permanente, debe ser confirmado por un profesional clínico experto en EAC prolongado. 6. A partir de entonces, es una buena práctica mantener un control anual, por ejemplo, mediante una entrevista telefónica de seguimiento.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Inglesa)
Una vez alcanzada la estabilidad clínica, los pacientes en EAC prolongado deben ser derivados a servicios de rehabilitación multidisciplinarios con experiencia en el manejo de esta población clínica, con el objetivo de optimizar los procedimientos diagnósticos, establecer un pronóstico y poner en marcha un plan de tratamiento eficaz.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
Los profesionales encargados de la valoración de estos pacientes deben identificar y tratar aquellas situaciones o factores que puedan interferir en las respuestas clínicas antes de emitir un diagnóstico final (p. ej.: fluctuaciones del nivel de alerta, problemas médicos, complicaciones neurológicas secundarias, medicaciones sedantes, etc.)	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)

Para reducir los errores diagnósticos en los pacientes con EAC prolongados las valoraciones clínicas deben realizarse por profesionales experimentados ; empleando medidas estandarizadas y de forma seriada , con un intervalo de reevaluación que vendrá determinado por las circunstancias clínicas individuales.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
La clasificación del nivel de consciencia de estos pacientes nunca debe realizarse empleando una única valoración realizada de forma aislada. La evaluación debe realizarse en al menos cinco momentos distintos en un periodo de al menos 10 días (reduce el porcentaje de error diagnóstico de un 36% a un 5%). No existen datos contrastados sobre cuál debe ser la periodicidad de valoración en la fase aguda.	NIVEL MEDIO Recomendación FUERTE a favor con Evidencia Baja (Guía Europea-EAN)
A efectos de mejorar la certeza diagnóstica, los profesionales clínicos responsables de estos pacientes deben emplear para su evaluación escalas clínicas validadas y reproducibles .	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
Los profesionales clínicos deben intentar aumentar el nivel de alerta de los pacientes en EAC antes de realizar cualquier valoración clínica que vaya dirigida a evaluar el nivel de consciencia. Para ello deben emplear protocolos diseñados con este propósito (p. ej.: CRS-R Arousal Facilitation Protocol)	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
La valoración de todo paciente en EAC, debe incluir la apertura ocular , bien de forma activa o de forma pasiva por parte del terapeuta, en aquellos pacientes que no presenten apertura ocular ni de forma espontánea ni ante estímulos. Antes de valorar los signos de consciencia, el paciente debe ser estimulado para aumentar su nivel de alerta. El examinador debe evaluar: • La resistencia que ejerce el paciente a la apertura ocular (signo de preservación de consciencia). • Los movimientos oculares en el plano horizontal y vertical (detección de un posible síndrome de cautiverio o presencia de ptosis). • Si persiste la ausencia de movimientos a la orden, se debe evaluar la existencia de seguimiento visual (p. ej.: empleando un espejo).	NIVEL MEDIO Recomendación FUERTE a favor con Evidencia Baja (Guía Europea-EAN)

Se recomienda que la valoración del seguimiento visual en estos pacientes se realice de forma repetida para evitar las fluctuaciones del nivel de alerta y siempre empleando un espejo. En caso de que no aparezcan respuestas ante la imagen reflejada en el espejo pueden emplearse fotografías del paciente o sus familiares cercanos u objetos personales. Debe descartarse la presencia de: ceguera cortical, lesiones sobre nervio óptico, o paresias oculomotoras que puedan interferir en la valoración.	NIVEL MEDIO Recomendación FUERTE a favor con Evidencia Baja (Guía Europea-EAN)
Los pacientes con EAC se benefician de un entorno y un nivel de estimulación óptimos. La estimulación controlada proporciona la mejor oportunidad para observar las respuestas que estos pacientes pueden presentar ante los estímulos proporcionados, por lo que es importante seguir estos consejos prácticos: Los profesionales sanitarios y las familias deben ser conscientes de que estos pacientes suelen presentar hipersensibilidad y fatiga por lo que deben evitar la sobreestimulación. • La estimulación debe centrarse preferentemente en aquellas sensaciones que resultan agradables al paciente, como su música favorita, las mascotas que le resultan conocidas, los masajes suaves, etc. y siempre teniendo en cuenta que los estímulos deben ser ofrecidos de uno en uno. • Se debe pedir a los familiares/amigos que controlen sus visitas para evitar la sobreestimulación sensorial, de manera que se permita sólo una o dos visitas a la vez y durante períodos cortos.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Inglesa)
Los clínicos deben considerar la posibilidad de que los pacientes en EAC prolongado pueden sufrir dolor y depresión y que no sean capaces de expresarlo. Debe prestarse una especial atención a la prevención, el manejo y la monitorización de estos síntomas-incluyendo el uso de herramientas estructuradas para detectar y registrar su presencia.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Inglesa)

Los pacientes en EAC precisan una derivación temprana para un asesoramiento especializado - Los pacientes que, tras una lesión cerebral grave, permanezcan en EAC más de 72h, deben ser valorados por un equipo especialista en neurorrehabilitación con capacidad para manejar situaciones de alta dependencia. - Aquellos pacientes que tras la fase aguda permanezcan en EAC deben ser derivados a servicios de rehabilitación especializados con el objetivo de cubrir sus necesidades terapéuticas.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Todos los pacientes en EAC con una puntuación persistente ≤ 10 en la Escala de Coma de Glasgow (GCS) dos semanas después del inicio del coma, deben ser valorados neurológicamente durante las tres primeras semanas después del inicio del coma para: - Confirmar la causa de la alteración de la consciencia e identificar factores potencialmente reversibles. - Identificar los déficits neurológicos subyacentes y sugerir las exploraciones complementarias apropiadas en caso necesario.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
En aquellos pacientes en los que la puntuación en la GCS persista ≤ 10 cuatro semanas después del inicio del coma debe solicitarse la intervención activa de un equipo especializado en rehabilitación neurológica liderado por un especialista en rehabilitación.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Todos los pacientes que tras una lesión cerebral grave presentan una alteración del nivel de consciencia durante más de cuatro semanas, deben ser derivados a una unidad multidisciplinar especializada en la valoración y tratamiento de EAC prolongados, con el fin de realizar una evaluación clínica pormenorizada.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Todos los pacientes en EAC tras un TCE requieren valoraciones médicas y neurológicas regulares y una monitorización periódica.	NIVEL BAJO Grado C (Guía ONF-Canadiense)
Antes de establecer un diagnóstico de síndrome de vigilia sin respuesta (SVSR) o estado de mínima conciencia (EMC) deben tenerse en cuenta las siguientes premisas: - Debe tratar de establecerse la causa de la lesión cerebral que genera dicha condición clínica. - Debe descartarse la posibilidad de que esta causa sea reversible (ej: tóxicos/drogas, causas metabólicas, causas estructurales tratables como la hidrocefalia, hemorragias, etc.).	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

La valoración debe ser realizada:

- Bajo **condiciones ambientales apropiadas** (posición adecuada, entorno sin distractores, etc.).
- Por un **profesional con experiencia y formación** en EAC.
- Empleando **test/escalas validadas** y realizando registros seriados durante un período de tiempo adecuado.
- Hasta que se establezca el diagnóstico definitivo, el paciente debe ser considerado un **EAC prolongado**.

Durante la valoración, se deben observar los **movimientos espontáneos y las respuestas motoras automáticas** que pueden presentar estos pacientes (p. ej.: intentos de retirada de sondas en el contexto de agitación, rascado de nariz, cruzar las piernas, prensión o agarre de sábanas u otros elementos del entorno) así como los **movimientos de localización de estímulos**, dado que su presencia puede indicar la preservación de un grado de conciencia residual mayor.

Algunas conductas espontáneas (que no tienen por qué ser intencionales) como las respuestas motoras automáticas o algunos movimientos en el contexto de la agitación psicomotora que pueden presentar estos pacientes (detectables de forma objetiva con herramientas como la *Motor Behavior Tool* o referidas de forma subjetiva por familiares/cuidadores), se han relacionado con la preservación de cierta capacidad cortical cerebral.

Siempre debe tenerse en cuenta que la aparición de respuestas motoras conscientes puede estar enmascarada o limitada por la presencia de:

Paresias de los pares craneales.

Tetraplejias de causa central o periférica

Espasticidad grave

Hipo/bradicinesia

Hipo/hipertonía

NIVEL BAJO

Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea)

Los familiares juegan un papel esencial en la valoración de los pacientes con EAC porque los pacientes pueden responder en estadios más tempranos en su presencia. 1. Los familiares deben estar activamente implicados en la valoración y el manejo de los pacientes con EAC. 2. Los profesionales clínicos deben trabajar estrechamente con los familiares para explicarles: 3. Qué respuestas buscar 4. Cómo distinguir las respuestas conscientes de la actividad refleja 5. Cuando resulte apropiado, se debe animar a los familiares para que usen herramientas con el WHIM o grabaciones de video para registrar sus observaciones.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Se recomienda considerar el uso de la Nociception Coma Scale-Revised (NCS-R) para monitorizar de forma regular los signos de incomodidad o malestar. El personal médico y de enfermería debe registrar los signos de malestar observados durante los cuidados diarios y el descanso. La NCS-R es altamente dependiente de las habilidades motoras, de la preservación de la sensibilidad y de sí el paciente se encuentra intubado.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia MUY BAJO (Guía Europea)
La evaluación de esta población requiere de un equipo interdisciplinar con experiencia en la valoración de la cognición, la comunicación y la función motora de los pacientes con EAC.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Todos los pacientes en EAC deben reevaluados periódicamente durante el primer año de la lesión por un equipo interdisciplinar especializado y con experiencia en TCE. El equipo interdisciplinar debería incluir los siguientes profesionales: medico intensivista, neurólogo, neurocirujano, médico rehabilitador, fisioterapeuta, nutricionista, terapeuta respiratorio, terapeuta ocupacional, neuropsicólogo, trabajador social, logopeda, etc.	NIVEL BAJO Recomendación ELEVADA y evidencia baja (Guía ONF-Canadiense)
En paciente en EAC en las unidades de cuidados intensivos no se aconseja el empleo de escalas de valoración de delirium/estado confusional como la <i>Confusion Assessment Method (CAM-UCI)</i>. Los pacientes con daño cerebral severo en los que se sospeche la presencia de delirium/estado confusional se beneficiarían de un examen neurológico más detallado que incluya la CRS-R frente a otras escalas de valoración del delirium.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia MUY BAJO (Guía Europea)

En los pacientes en EAC debe realizarse una reevaluación médica y física inmediata cuando se observe un descenso o un cambio inesperado en la puntuación de la escala GCS de más de 2 puntos (o en caso de descenso en otra escala apropiada que refleje el estado neurológico, por ejemplo, CRS-R). Si se produce un deterioro de las puntuaciones de la GCS o una evolución no esperable tras la lesión debe reevaluarse inmediatamente la situación clínica y/o proceder a una derivación urgente acorde con la situación clínica.	NIVEL BAJO Grado C PRIORITARIA (Guía ONF-Canadiense)
En los pacientes en EAC prolongado se requieren reevaluaciones formales a los 6 meses y 12 meses de la lesión. A partir del primer año debemos reevaluar anualmente hasta que el paciente supere el estado alterado de consciencia o fallezca. Estas valoraciones de seguimiento pueden estar basadas en la información extraída de las entrevistas con los miembros de la familia, los cuidadores o los profesionales clínicos y deben registrarse cumplimentando una CRS-R (y/o WHIM).	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Los pacientes en EAC prolongado que no han sido evaluados formalmente, requieren una evaluación formal del nivel de consciencia para guiar el manejo clínico y el proceso de toma de decisiones.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Los pacientes en EAC prolongado son aquellos que permanecen en un estado alterado de la conciencia (p. ej.: SVSR o EMC) durante más de cuatro semanas.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Los pacientes en EMC+ durante más de cuatro semanas deben ser considerado como "EMC+ continuo". Un paciente en EMC+ puede ser considerado como " crónico " si persiste: >9 meses tras una lesión no traumática. >18 meses tras una lesión traumática.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Un SVSR/EMC puede ser considerado " permanente " cuando la recuperación de la conciencia resulte altamente improbable. El diagnóstico de "SVSR/EMC permanente" no tiene implicaciones legales , pero puede ayudar a establecer expectativas realistas de recuperación. El diagnóstico de "SVSR o EMC crónico (-/+)" puede clasificarse como "permanente" cuando no existan cambios significativos durante 6 meses (cuantificados con la aplicación de la CRS-R de forma seriada). Este diagnóstico sólo puede ser establecido	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

por un especialista cualificado que cumple criterios de "experto en valoración de pacientes en EAC prolongados".	
Los pacientes en EAC prolongado "crónico", que no hayan sido sometidos a una evaluación formal, requieren una valoración para establecer su nivel de consciencia con el fin de orientar su manejo clínico y facilitar la toma de decisiones terapéuticas que mejor se ajusten a su bienestar y sus intereses. Para evitar ingresos innecesarios, la valoración puede llevarse a cabo por un profesional experimentado en la valoración de pacientes en EAC prolongado y debe incluir los siguientes aspectos: - Aspectos previos - Confirmación de la naturaleza y la extensión del daño cerebral original. - Revisión de la medicación, exclusión de las causas remediables y valoración clínica de las vías sensoriales primarias. - Evaluación del nivel de consciencia. - Idealmente se requiere al menos la puntuación de 6 CRS-R (y/o WHIM) realizadas por el personal de enfermería o rehabilitación antes de emitir un diagnóstico. - En caso de no ser posible el punto anterior, debe realizarse una entrevista estructurada con la familia o cuidadores para completar la CRS-R en base a las conductas identificadas en el mes previo. - Si existen dudas sobre el nivel de consciencia que pudieran afectar significativamente a las decisiones terapéuticas se requerirá un ingreso breve.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Para la correcta evaluación de los EAC: Deben emplearse herramientas de valoración estructuradas (escalas estandarizadas y validadas). - Nunca debe estar basada en una única exploración, sino que requiere una observación cuidadosa durante un período de tiempo adecuado. Debe incluir a los familiares y/o amigos íntimos ya que su presencia aumenta la probabilidad de aparición de respuestas tempranas.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

En los casos en los que existan dudas persistentes sobre la evidencia de consciencia a pesar de realizar valoraciones clínicas repetidas dirigidas a detectar respuestas conductuales o en caso de que se identifiquen factores de confusión que limiten la validez de un diagnóstico clínico, los profesionales deben emplear valoraciones multimodales que incluyan pruebas complementarias como pruebas de neuroimagen funcional especializadas o estudios electrofisiológicos para valorar la evidencia de signos de consciencia no identificados en la valoración clínica y que podrían sugerir un diagnóstico alternativo.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana AAN/ACRM)
Los programas especializados de evaluación diagnóstica y estimación pronóstica dirigidos a pacientes en EAC requiere un enfoque sistemático basado en una revisión cuidadosa de la historia clínica , de los datos de neuroimagen estructural recientes y de los resultados de valoraciones clínicas que deben realizarse de forma repetida empleando escalas de medida validadas .	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
El diagnóstico diferencial entre las distintas entidades que componen el espectro de los EAC (coma, EV/ SVSR, EMC) debe basarse en la información publicada en las guías basadas en la evidencia existentes, debe depender de procedimientos diagnósticos con reconocida reproducibilidad y validez , y debe descartar la presencia de posibles factores de confusión frecuentes en esta población como el efecto de tratamientos sedantes, o la presencia de déficits motores, cognitivos, o sensoriales subyacentes.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
La comunicación de aspectos relacionados con el diagnóstico y el pronóstico a familiares, cuidadores o a otros profesionales, debe realizarse de manera que se asegure que la información clínica proporcionada (incluyendo las características diagnósticas, indicadores pronósticos) es comprensible para ellos y debe incluir el grado de certeza con la que hacemos dichas afirmaciones de acuerdo al mejor grado de evidencia disponible.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Al ingreso se debe realizar una valoración neurosensorial completa dirigida a evaluar posibles déficits auditivos, visuales, sensitivos o motores que hayan podido pasar desapercibidos previamente; se debe revisar el tratamiento farmacológico para evitar o tratar de sustituir cuando sea posible aquellos fármacos con mayor potencial sedante; y se deben revisar y repetir en caso necesario las pruebas de imagen con el objeto de definir las lesiones residuales y detectar posibles complicaciones tardías.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

A la hora de valorar tanto el nivel de alerta como las diferentes respuestas clínicas observables en el paciente, se debe tener en cuenta el efecto que cualquier factor ambiental (p. ej., postura, iluminación, hora del día, grado de estimulación, presencia de distractores, sujeciones, etc.) puede tener en las mismas.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
El seguimiento de cada paciente debe realizarse de forma individualizada empleando medidas validadas que valoren el estado clínico, el nivel de respuestas al inicio, la velocidad y trayectoria de recuperación, el grado de discapacidad y la respuesta individualizada a cada tratamiento. La frecuencia de las valoraciones y de la revisión de resultados debe ser la suficiente como para poder responder con éxito a la pregunta/s de interés que se planteen.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
El procedimiento diagnóstico de las causas de daño cerebral que pueden provocar EACp tratables debe incluir: • Una prueba de imagen (TAC o RNM para descartar la posibilidad de un sangrado o una posible hidrocefalia, siempre que no se hayan realizado ya en fase aguda). • Una evaluación clínica para confirmar que las vías primarias somato-sensoriales, visuales, auditivas y motoras están intactas. Si existe sospecha de que una o más de las vías neurológicas primarias no están intactas, puede utilizarse para completar el diagnóstico tanto la respuesta estándar del EEG a la apertura ocular como los potenciales evocados visuales, auditivos o sensoriales. Sin embargo, el EEG no forma parte de la evaluación clínica estándar salvo sospecha de crisis epilépticas subclínicas (no convulsivas). • Un estudio diagnóstico dirigido a descartar trastornos metabólicos/infecciosos. • Debe revisarse el tratamiento farmacológico para suspender o reducir cualquier fármaco que pueda afectar al nivel de alerta, a menos que sea esencial.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

RECOMENDACIONES SENR

DIMENSIÓN I: EVALUACIÓN CLÍNICA

¿Cuáles son los aspectos clínicos relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

Recomendación 1 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- El diagnóstico de los pacientes con alteración de la consciencia es eminentemente clínico, y se basa en la observación -empleando preferentemente escalas clínicas estandarizadas y validadas- de las conductas, acciones, u otros actos, que estos pacientes pueden presentar, tanto de forma espontánea como dirigida, ante estímulos de complejidad creciente del entorno.

Aspectos relevantes referentes a la valoración clínica

Quién debe realizarla

Recomendación 2 (Grado acuerdo: 90%, puntuación: 8.5/9)

- La valoración de los pacientes en EAC requiere un abordaje transdisciplinar por un equipo de profesionales con formación especializada en el manejo de pacientes de alta complejidad clínica y neurológica.

Cómo debe realizarse

Recomendación 3 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- De forma sistemática, empleando siempre que sea posible, escalas clínicas u otras herramientas estandarizadas que hayan sido validadas clínicamente en esta población y de acuerdo a los criterios clínicos publicados en las guías basadas en la evidencia existentes.

Recomendación 4 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Se recomienda el uso de la escala CRS-R u otras escalas validadas (como la escala FOUR en la fase aguda), incluyendo tanto la puntuación total como los datos de cada subapartado.

Recomendación 5 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Dado que las respuestas visuales son las que con mayor frecuencia marcan el cambio clínico de EV/SVSR a EMC, es imprescindible valorar de forma exhaustiva y repetida, la posible presencia de problemas visuales, asegurar la apertura ocular durante los periodos de evaluación, y valorar específicamente la fijación y el seguimiento visual tanto en el plano horizontal como vertical (empleando en caso necesario un espejo u objetos-imágenes personalizados).

Recomendación 6 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.3/9)

- Siempre que sea posible debe evaluarse la presencia de dolor (para ello recomendamos el empleo de escalas adaptadas a esta población como la NCS-R).

Recomendación 7 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La valoración debe tener en cuenta los posibles factores de confusión, incluyendo entre otros el efecto de posibles fármacos sedantes u otras causas reversibles o tratables de descenso del nivel de consciencia (tóxicos/drogas, etc.), así como la presencia de complicaciones médicas (causas metabólicas, procesos infecciosos, etc.), complicaciones neurológicas (especialmente la posible presencia de alteraciones motoras, o la posibilidad de crisis epilépticas pero también descartando posibles alteraciones de pares craneales, déficits cognitivos, comunicativos, sensitivos o sensoriales), que puedan interferir en la valoración o modificar las respuestas clínicas observables.

Recomendación 8 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- La valoración debe tener en cuenta los posibles distractores ambientales (postura, iluminación, ruido, temperatura, etc.) que puedan disminuir el número o la calidad de respuestas.

Recomendación 9 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- Antes de llevar a cabo una valoración reglada, se debe favorecer la interacción con el paciente tratando de aumentar su nivel de alerta (empleando protocolos como por ejemplo el descrito en la CRS-R), y siempre teniendo en cuenta que debe evitarse la sobreestimulación, dado que ello podría condicionar el número o la calidad de las respuestas del paciente durante la valoración.

Recomendación 10 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- La valoración debe tener en cuenta la información aportada por familiares y otros allegados cercanos, dado que pueden aportar estímulos emocionales relevantes para el paciente, que no suelen estar incluidos en escalas estandarizadas.

Recomendación 11 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- La valoración debe tener en cuenta también los movimientos espontáneos y las respuestas motoras automáticas (que no tienen por qué ser intencionales), que pueden presentar estos pacientes (p. ej., intentos de retirada de sondas en el contexto de agitación, movimientos de rascado facial, movimientos de extremidades como cruce de piernas, prensión o agarre de sábanas u otros elementos del entorno, etc.) así como cualquier otro movimiento de localización de estímulos que puedan indicar cierto grado de preservación de la consciencia.

Cuando debe realizarse

Recomendación 12 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La valoración clínica, incluyendo los aspectos arriba referenciados, debe formar parte del protocolo habitual de evaluación del paciente en EAC desde la fase aguda con el objetivo de guiar el manejo clínico y facilitar el proceso de toma de decisiones.

Recomendación 13 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- La valoración clínica, incluyendo los aspectos arriba referenciados, debe realizarse de forma repetida y con los descansos necesarios para evitar la fatiga por sobreestimulación (se recomienda realizar un mínimo de cinco valoraciones en un plazo aproximado de entre 10-21 días antes de establecer un diagnóstico clínico inicial). En cualquier caso, nunca debe establecerse un diagnóstico definitivo con los datos de una única valoración aislada.

Recomendación 14 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.5/9)

- Durante la fase aguda, la periodicidad de las valoraciones debe establecerse de forma individualizada acorde a los objetivos propuestos y al menos con la suficiente periodicidad como para definir una trayectoria de recuperación (si es que existe) o la respuesta individualizada a un tratamiento (en caso de realizarse). Una vez establecido el diagnóstico de EAC prolongado (+4 semanas desde la lesión), debería asegurarse al menos una valoración al mes y a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio de la lesión y posteriormente al menos anualmente o ante cualquier cambio (mejoría o empeoramiento) sustancial en el estado clínico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fins JJ. Disorders of consciousness, past, present, and future. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2019;28(4):603-15, doi: 10.1017/S0963180119000719.
2. Laureys S., Schiff ND. Coma and consciousness: Paradigms (re) framed by neuroimaging. *Neuroimage*. 2012;61(2):478-91.
3. Giacino JT., Fins JJ., Laureys S., Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Publishing Group*. 2014:1-16.
4. Bruno M-A., Gosseries O., Ledoux D., Hustinx R., Laureys S. Assessment of consciousness with electrophysiological and neurological imaging techniques. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):146-51.
5. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009;9:35, doi: 10.1186/1471-2377-9-35.
6. Wang J., Hu X., Hu Z., Sun Z., Laureys S., Di H. The misdiagnosis of prolonged disorders of consciousness by a clinical consensus compared with repeated coma-recovery scale-revised assessment. *BMC Neurol*. 2020;20(1):343, doi: 10.1186/s12883-020-01924-9.
7. Giacino JT., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020-9, doi: 10.1016/j.apmr.2004.02.033.
8. Ferri J., Noé E., Lloréns R. The Spanish version of the coma recovery scale-revised: Events on a correct timeline. *Brain injury* 2015;29. doi: 10.3109/02699052.2015.1022884
9. Zasler ND., Aloisi M., Contrada M., Formisano R. Disorders of consciousness terminology: history, evolution and future directions. *Brain Inj*. 2019:1684-9, doi: 10.1080/02699052.2019.1656821.
10. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*. 1974;304(7872):81-4, doi: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
11. F. Plum., JB. Posner. Prognosis in coma and related disorders of consciousness, mechanisms underlying outcomes, and ethical considerations. 2008:1-10.

12. Giacino JT., Schiff ND. The minimally conscious state: Clinical features, pathophysiology and therapeutic implications. *The Neurology of Consciousness*. 2009.
13. 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(3):349-53, doi: 10.1212/WNL.58.3.349.
14. Bruno MA., Gosseries O., Ledoux D., Hustinx R., Laureys S. Assessment of consciousness with electrophysiological and neurological imaging techniques. *Curr Opin Crit Care*. 2011, doi: 10.1097/MCC.0b013e328343476d.
15. Luauté J., Maucort-Boulch D., Tell L., Quelard F., Sarraf T., Iwaz J., et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75(3):246-52, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df.
16. 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, doi: 10.1080/02699050802132503.
17. Bruno MA., Schnakers C., Boly M., Hustinx R., Vanhaudenhuyse A., Kirsch A., et al. Subcategorizing the minimally conscious state based on cerebral metabolism PET studies. *Nineteenth Meeting of the European Neurological Society*. 2009. *J Neurol* 2009 Jun;256 Suppl 2:S3-250. doi: 10.1007/s00415-009-5161-z
18. Bruno M-A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2011;259(6):1087-98.
19. Owen AM., Coleman MR., Boly M., Davis MH., Laureys S., Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* (1979). 2006, doi: 10.1126/science.1130197.
20. Edlow BL., Fins JJ. Assessment of Covert Consciousness in the Intensive Care Unit: Clinical and Ethical Considerations HHS Public Access. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(6):424-34, doi: 10.1097/HTR.0000000000000448.
21. Sherer M., Katz DI., Bodien YG., Arciniegas DB., Block C., Blum S., et al. Journal Pre-proof The Post-traumatic Confusional State: A Case Definition and Diagnostic Criteria. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020, doi: 10.1016/j.apmr.2020.06.021.

3.2 DIMENSIÓN II: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

¿Qué exploraciones complementarias deben emplearse en la evaluación de esta población?

INTRODUCCIÓN

En estos últimos años, el rápido desarrollo tecnológico en el campo de la neuroimagen y la neurofisiología ha propiciado la aparición de nuevos métodos para evaluar la cognición residual tras una lesión cerebral, detectar el nivel de consciencia, e incluso facilitar la comunicación con pacientes que clínicamente han sido diagnosticados como en EV/SVSR o EMC¹.

El uso de estas exploraciones complementarias está motivado por los resultados de algunos estudios previos, que han descrito que, debido a las fluctuaciones del nivel de consciencia y a la fatiga de los pacientes, así como a la interpretación subjetiva de las evaluaciones clínicas convencionales, basadas exclusivamente en escalas comportamentales, **el porcentaje de diagnósticos erróneos realizados en pacientes en EAC con estas escalas puede ascender hasta el 40%**². Por ello, el uso de técnicas de neuroimagen y electrofisiología, que potencialmente pueden aportar datos más objetivos de las funciones cerebrales, está aumentando en el ámbito clínico y científico³. La detección de funciones cerebrales residuales en pacientes en EAC a través del uso de técnicas de neuroimagen, como la fMRI o el PET, y neurofisiológicas, como el EEG, puede proveer información útil para el diagnóstico y pronóstico de pacientes en EAC^{4,5}.

PRUEBAS DE NEUROIMAGEN

Las pruebas de neuroimagen en pacientes con daño cerebral adquirido (DCA) ofrecen información sobre de **la presencia, grado y localización** de las diferentes lesiones seculares 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 neuroconductuales que presentan los pacientes con alteraciones de la consciencia. El estudio comparativo respecto a la población sana 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 DCA. 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.

Neuroimagen anatómica o estructural

A pesar de que ha habido un progreso considerable en la comprensión de la actividad metabólica y funcional del cerebro y su alteración en pacientes en EAC, existe todavía mucha incertidumbre sobre cómo interpretar una lesión cerebral a nivel estructural⁶. Las observaciones más frecuentes en pacientes en EAC abarcan daños en el tálamo, tronco de encéfalo, así como daños cerebrales extensos incluyendo la corteza o la sustancia blanca bihemisférica^{7,8} como consecuencia tanto de la lesión cerebral primaria como de las sucesivas complicaciones⁹. En el caso de lesiones traumáticas, los pacientes en EAC, se han asociado con los efectos de TCE graves, capaces de generar fuerzas dinámicas de distribución centrípeta dirigidas hacia las zonas más profundas del SNC¹⁰. La literatura que refleja diferencias estructurales potenciales entre pacientes en EV/SVSR y EMC es escasa¹¹. En un estudio reciente de Fernández-Espejo y cols., **el volumen del tálamo resultó ser, en promedio, menor en pacientes en SVSR que en EMC**¹². Por otro lado, el daño global en la materia blanca, determinado con imágenes de tensor de difusión, también ha mostrado la posibilidad de poder diferenciar entre grupos de pacientes¹³. Sin embargo, la literatura al respecto en esta materia refleja la dificultad de emplear únicamente información estructural para diferenciar entre pacientes en estas dos condiciones clínicas, sobre todo, a nivel individual¹⁴.

Neuroimagen metabólica

Los estudios con PET empleando fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) han mostrado una **disminución global y masiva en el metabolismo cerebral de pacientes con EV/SVSR**^{15,16}. Las diferencias existentes en la conectividad efectiva entre pacientes con EV/SVSR y sujetos sanos ha permitido la identificación del **deterioro generalizado de la red fronto-parietal** que abarca la línea media (es decir, el cíngulo anterior/mesiofrontal y cíngulo posterior/precuneus) y lateral (es decir, prefrontal y parietal posterior) del córtex asociativo¹⁷⁻¹⁹. Interesantemente, varias funciones necesarias para la consciencia, como la atención, la memoria y el lenguaje, han sido asociadas a estas zonas²⁰. Así, estudios de conectividad funcional han mostrado que pacientes con SVSR presentan un síndrome de desconexión cortico-cortical y tálamo-cortical, lo que ha propiciado la hipótesis de que la consciencia es una propiedad emergente de la conectividad frontoparietal²¹. Sin embargo, 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 reversible²². De hecho, **en los casos en los que pacientes con EV/SVSR recuperan la consciencia de ellos mismos y de su entorno, el PET muestra una recuperación funcional del metabolismo en estas regiones corticales**²⁰. Evaluaciones realizadas con FDG-PET en reposo pueden ser consideradas como parte de una evaluación multimodal de pacientes en EAC. Existe evidencia que sugiere que este tipo de pruebas tiene una alta sensibilidad y especificidad para la diferenciación entre EV/SVSR y EMC²³.

Neuroimagen funcional

Las técnicas de imagen funcional, como la fMRI, se han usado para relacionar actividad neural residual con la presencia de funciones cognitivas subyacentes, lo que ha permitido mostrar rasgos conscientes incluso en aquellos pacientes incapaces de interactuar con el entorno debido a una parálisis motora completa o al deterioro lingüístico²³. El potencial para detectar estos pacientes ha sido la mayor motivación para la implementación de estudios basados en tareas, tanto en fMRI²⁴⁻²⁷ como en EEG. El primer estudio en explorar la viabilidad de este enfoque fue publicado en 2006 por el equipo de Owen y cols²⁸. En él, los autores utilizaron un paradigma de imaginación motora en el cual pidieron a un paciente inicialmente diagnosticado con EV/SVSR que imaginara estar jugando al tenis o andando por su casa, con el objetivo de determinar si éste era capaz de entender y seguir instrucciones. Los resultados de la exploración mediante fMRI mostraron que la actividad cerebral detectada en el paciente fue, en todo momento, coherente con las acciones imaginadas, lo que evidenció que el paciente era inequívocamente capaz de seguir instrucciones y, por tanto, de interactuar con el entorno de forma consciente. Varios estudios empleando diferentes ejercicios de imaginación motora, imaginación espacial, paradigmas auditivos y visuales que se realizaron más adelante han evidenciado la viabilidad de este tipo de protocolos para detectar consciencia encubierta en pacientes diagnosticados como en EAC^{25,29,30}, lo que podría incluso servir como una vía de comunicación con ellos²⁵. La importancia de estos hallazgos es que suponen un cambio de diagnóstico de dichos pacientes y, por tanto, posibles cambios en su tratamiento. Sin embargo, es importante mencionar que existe también evidencia de la alta tasa de falsos negativos encontrados en estas pruebas, lo cual es importante a la hora de interpretar los resultados obtenidos³¹. Así, por ejemplo, se han dado casos donde pacientes diagnosticados como en EMC+ no han sido capaces de realizar tareas de imaginación motora (posiblemente debido a la sedación, el movimiento de la cabeza o simplemente a la inatención a la tarea) pero, sin embargo, muestran evidencia conductual de seguimiento de órdenes³². Además, resultados de estudios con fMRI basados en imaginación motora realizados en sujetos sanos sugiere que el porcentaje de falsos negativos puede llegar hasta el 25%³³. Con todo esto, se podría concluir que **la presencia de respuesta en fMRI ante diferentes tareas podría implicar la capacidad de seguimiento de órdenes por parte del paciente. Sin embargo, la ausencia de respuestas de imaginación motora no prueba que el paciente sea incapaz de seguir órdenes** y, por tanto, no implica necesariamente un peor pronóstico³³.

Del mismo modo, estudios realizados en estado de reposo empleando fMRI en sujetos sanos han demostrado que la actividad de la red neuronal por defecto está asociada con estados específicos de consciencia, como los relativos a condiciones de sedación y sueño³⁴. En pacientes en EAC, diversos estudios han mostrado que la conectividad

funcional dentro de la red por defecto está disminuida y es proporcional al grado de deterioro de la consciencia, abarcando desde el síndrome de enclaustramiento al EMC, el SVSR y el estado de coma³⁵.

Otras técnicas de neuroimagen funcional distintas a la fMRI, como el H2O-PET o la espectroscopía de infrarrojo cercano (fNIRS), también se han empleado o están comenzando a cobrar interés en EAC. El primer estudio que demostró la presencia de cognición residual empleando estas técnicas de neuroimagen funcional fue llevado a cabo por Menon y cols³⁶. En éste, se empleó un paradigma de sustracción O-PET a una mujer de 26 años diagnosticada como con EV/SVSR 4 meses después de un ataque agudo de encefalomiелitis diseminada. Los resultados de la exploración de neuroimagen funcional mostraron respuestas en regiones corticales visuales de orden superior cuando se presentaron imágenes visuales en comparación con versiones alteradas (codificadas) de las mismas, evidenciando así la presencia de patrones selectivos de activación³⁷. Además, otros estudios que han empleado también PET para identificar signos conscientes han mostrado como pacientes diagnosticados como con SVSR presentan activaciones corticales de “bajo nivel” que abarcan la corteza auditiva primaria³⁸, somatosensorial³⁹ o visual⁴⁰. **En comparación con pacientes con SVSR, los resultados de estos mismos estudios realizados en pacientes en EMC han mostrado un nivel de segregación funcional más elevado** (es decir, una activación más generalizada), así como una elevada integración funcional (es decir, una mayor conectividad funcional de largo alcance con las redes frontoparietales de “consciencia”) durante el procesamiento auditivo⁴¹ y nociceptivo³⁹.

Sin embargo, la situación clínica de los pacientes en EAC hace difícil el uso de técnicas de imagen como fMRI o PET, debido a su alta sensibilidad al movimiento y su limitada accesibilidad en muchas unidades de neurorrehabilitación. Como consecuencia, el foco de investigación se ha centrado en el desarrollo de técnicas no invasivas, portables, de bajo coste y que permitan la presencia de implantes metálicos frecuentes en estos pacientes. En este sentido, tanto el EEG como el fNIRS, cuyas propiedades hacen de ellas herramientas idóneas para su uso en pacientes en EAC⁴². **La tecnología fNIRS detecta cambios en la concentración de las moléculas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en la sangre, a través del grado de absorción de luz infrarroja que atraviesa el tejido cerebral**, la cual se detecta con sensores (optodos) que se colocan en la superficie del cuero cabelludo⁴². Al igual que la fMRI, es una herramienta de neuroimagen que, gracias al proceso conocido como acoplamiento neurovascular, permite relacionar la respuesta hemodinámica con la activación neuronal⁴³. El uso de fNIRS en paradigmas de imaginación motora se ha usado en población sana con resultados prometedores⁴⁴⁻⁴⁶. Sin embargo, su uso en EAC es todavía anecdótico. Hasta la fecha, un único estudio ha investigado el uso de esta técnica en paradigmas de imaginación motora, apuntando a cierta correlación entre el nivel de consciencia en pacientes en EAC y la similitud con la actividad cerebral de sujetos sanos⁴⁷. Aunque en dicho estudio no se

encontraron diferencias entre pacientes con EV/SVSR y en EMC, este estudio preliminar demuestra la viabilidad del uso de fNIRS para medir actividad cerebral en pacientes en EAC⁴⁸.

A modo de conclusión, mientras que un resultado negativo en un paradigma activo de neuroimagen o EEG no necesariamente refleja la ausencia de consciencia, resultados positivos aportan información relativamente sencilla de interpretar como prueba de presencia de ésta⁴⁹. Por consiguiente, este tipo de paradigmas pueden ser útiles como parte de una evaluación multimodal en pacientes en EAC, siempre teniendo en cuenta que ofrecen una especificidad muy alta pero una sensibilidad considerablemente baja²³.

PRUEBAS DE ELECTROENCEFALOGRAFÍA

El EEG registra la actividad eléctrica cerebral a partir de las fluctuaciones de voltaje resultantes de la corriente iónica existente dentro de las poblaciones neuronales del cerebro. Es una técnica de exploración igualmente no invasiva en la que los electrodos se colocan, como en el fNIRS, sobre el cuero cabelludo. A pesar de su limitada resolución espacial (unos pocos centímetros), el EEG ofrece dos grandes ventajas: **una resolución temporal del rango de milisegundos y la capacidad de reflejar directamente la actividad neuronal**. Además, es una de las pocas técnicas de adquisición de información cerebral portable, haciéndola idónea para su uso en pacientes en EAC⁴².

Análisis espectral: bandas de potencia

Las técnicas de análisis espectral mediante EEG se basan en el análisis del tipo de oscilaciones neurales que ocurren en el dominio frecuencial de las señales de EEG. Típicamente las bandas de frecuencia se conocen como delta (1.5-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-12.5 Hz), beta (12.5-30 Hz) y gamma (>30 Hz), de acuerdo a los roles específicos que desempeña cada una en las funciones cerebrales⁵. Un elevado número de estudios han mostrado que este tipo de actividad eléctrica en pacientes en EAC está asociado con la consciencia conductual⁵⁰⁻⁵², demanda metabólica cerebral⁵³ y pronóstico clínico⁵³. En comparación con sujetos sanos, **los pacientes en EAC presentan anomalías en la distribución de potencia en las bandas de frecuencia**. Por ejemplo, los pacientes en EAC presentan **una elevada potencia en la banda delta^{53,54} y theta⁵** y una disminución o **supresión en alfa^{5,55,56}**, cuyos valores son marcadores de bajos niveles de consciencia⁵. **Los valores de potencia espectral están dominados por la banda delta en aproximadamente el 80% de los pacientes con EV/SVSR⁵⁷**. Además, este tipo de cambios en la potencia de las bandas es mucho más pronunciado en pacientes con SVSR en comparación con pacientes en EMC^{5,42}, en los cuales, por ejemplo, la potencia en la banda alfa es significativamente mayor⁵. Del mismo modo, en com-

paración con pacientes con SVSR, **los pacientes en EMC presentan mayores valores de potencia en la banda alfa en las zonas centrales, parietales y occipitales**⁵⁸. El nivel de consciencia residual en pacientes en EAC está estrechamente correlacionado con la potencia de alfa en el área frontal y parietal⁵⁵. Además, el aumento de la potencia en la banda alfa a lo largo del tiempo también está asociado con la posibilidad de recuperación de la consciencia⁵⁹. Por el contrario, las bandas beta y gamma, representativas de más altas frecuencias, han sido escasamente consideradas en estudios con pacientes en EAC⁵. Sin embargo, se ha reportado que la potencia de la banda gamma en estos pacientes es menor que la de sujetos sanos⁶⁰. La actividad en la banda gamma, además, es fundamental en la evaluación de la respuesta de pacientes en EAC a intervenciones mediante técnicas de estimulación cerebral, como la estimulación transcraneal por corriente directa, pudiendo aumentar considerablemente⁶¹. Además, el cálculo de ratios basados en valores de potencia espectral es usados comúnmente en el diagnóstico, monitorización de tratamientos y en la predicción del pronóstico de pacientes en EAC⁵, cuyos valores presentan correlaciones positivas con las evaluaciones mediante la CRS-R⁶².

Por todo ello, el análisis espectral mediante EEG parece ser capaz de detectar pacientes con un nivel de consciencia preservada con una alta especificidad, pero una baja sensibilidad, por lo que estas pruebas complementarias deberían complementar otras evaluaciones conductuales o de neuroimagen²³.

Como se ha comentado en el apartado 2, el uso de paradigmas activos en pacientes en EAC ha supuesto un gran avance en la detección de pacientes que presentan consciencia encubierta³³. Los inconvenientes que presenta el uso de técnicas de neuroimagen, como la fMRI, en pacientes en EAC han motivado el uso de paradigmas activos empleando EEG. Estudios en sujetos sanos han demostrado que durante la realización de un movimiento (p.ej., abrir o cerrar la mano), así como durante imaginación motora (p.ej., imaginar abrir y cerrar la mano), aparece una desincronización de los ritmos sensorimotrices (bandas mu y beta) en el córtex sensoriomotor del hemisferio contralateral al movimiento ejecutado o imaginado, mientras que cuando el ejercicio cesa, reaparece la sincronización⁶³. Los equipos de Cruse⁶⁴ y de Goldfine⁶⁵ fueron los primeros en demostrar que **el EEG es una técnica capaz de identificar el seguimiento de órdenes en pacientes en EAC**. Los primeros emplearon un paradigma similar al utilizado previamente por el grupo de Owen en fMRI, donde se pedía a los pacientes que imaginasen que abrían y cerraban la mano o movían el pie²⁸. El grupo de Cruse encontró que el 19% de los pacientes con SVSR estudiados fueron capaces de seguir las órdenes de forma significativamente detectable con EEG, con unos rangos de precisión del 70%⁶⁴. Un año más tarde, los autores investigaron la eficacia del mismo paradigma en pacientes en EMC, y reportaron que el 22% de ellos fue capaz de seguir las órdenes, lo cual fue nuevamente detectado mediante EEG⁶⁶. Interesantemente, tres de los pacientes que presen-

taron respuesta positiva a la tarea eran incapaces de seguir órdenes de forma conductual. Los autores, además, analizando la etiología de los pacientes, concluyeron que los pacientes que presentaban un TCE eran más propensos a evidenciar un alto nivel cognitivo que aquellos que presentaban otro tipo de etiologías⁶⁷. Hasta la fecha, numerosos estudios que han empleado análisis espectrales de potencia en diferentes tipos paradigmas de imaginación motora⁶⁸⁻⁷¹ han corroborado la viabilidad del uso de EEG para detectar consciencia encubierta e incluso, han llegado a emplear estos paradigmas como medio de comunicación con los pacientes mediante las denominadas **interfaces cerebro-máquina**^{72,73}. Sin embargo, es importante mencionar que este tipo de paradigmas son propensos a la detección de falsos negativos, pues, en ocasiones, la actividad detectada en algunos sujetos sanos no se corresponde con la esperable⁷⁴, por lo que, nuevamente, otro tipo de evaluaciones complementarias son necesarias para corroborar los resultados obtenidos en estas pruebas^{23,75}.

Análisis temporal: potenciales evocados

Los potenciales evocados son una medida de la respuesta de EEG a un estímulo externo somatosensorial, visual o auditivo que ocurre en un tiempo determinado³³. Así, los potenciales evocados relacionados con un evento reflejan información relacionada con el procesamiento de información y con los aspectos cognitivos de la respuesta cerebral al estímulo presentado³³. Dentro de los estudios que emplean estímulos auditivos, el paradigma más empleado es el denominado como oddball auditivo. Esta prueba consiste en escuchar diversos tonos que pueden ser de dos frecuencias distintas y que se presentan de manera pseudoaleatorizada y con distinto porcentaje de aparición. Así, un tono, denominado común, se presenta un 80% de las veces, y el otro tono, denominado raro o infrecuente, se presenta el restante 20%⁵. Sin embargo, diversos estudios apuntan a que el uso de tonos puros puede no suscitar ninguna diferencia en las respuestas de pacientes en EAC. Cuando se añade una mayor carga cognitiva al estímulo auditivo, los resultados del paradigma pueden proveer información valiosa para detectar habilidades cognitivas encubiertas en pacientes no respondedores conductualmente⁵. Con esta finalidad, algunos estudios han utilizado como estímulo raro el nombre del propio paciente y otro nombre como estímulo común⁷⁶. El componente P300 es uno de los más estudiados en paradigmas de estimulación auditiva en pacientes en EAC⁵. Este potencial puede ser detectado en algunos pacientes en EMC, pero es menos evidente o se encuentra ausente en aquellos con EV/SVSR⁷⁷. De esta misma manera, parece ser que el tipo de tarea empleada en estos paradigmas también influye en la respuesta recibida. Así, cuando se comparan las respuestas de pacientes en EMC frente a tareas activas (contar en número de veces que aparece el nombre del paciente) con las respuestas frente a tareas pasivas (solo escuchar los nombres), los paradigmas activos parecen dar lugar a amplitudes de P300 mayores, lo que evidencia cierta capacidad de

realizar la tarea pedida de manera voluntaria, al igual que sucede en sujetos sanos⁷⁸. Sin embargo, estas diferencias no se han encontrado en pacientes con EV/SVSR⁷⁹. La latencia de la P300 ha mostrado también tener valor pronóstico en pacientes en EAC, pudiendo predecir la transición del EV/SVSR al EMC⁸⁰. Sin embargo, la ausencia de P300 no excluye la posibilidad de recuperación de los pacientes. Otros tipos de componentes como la N400, la mismatch negativity, o los componentes positivos tardíos también han sido estudiados en paradigmas de potenciales evocados auditivos⁵. El uso de estímulos visuales también ha sido usado en pacientes en EAC⁵. Los pacientes en EAC muestran respuestas cerebrales ante este tipo de estímulos más reducidas y más prolongadas en comparación con sujetos sanos, lo cual podría utilizarse como valores predictivos del pronóstico a largo plazo de los pacientes⁸¹. Sin embargo, y pese a su potencial clínico, los paradigmas activos requieren de la cooperación voluntaria del sujeto, lo cual hace difícil su uso en EAC⁵. En conclusión, los potenciales evocados, y en especial el componente P300, podrían ser considerados como parte de una evaluación multimodal del nivel de consciencia. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la sensibilidad de los potenciales evocados es baja incluso en sujetos sanos²³.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

¿Qué exploraciones complementarias deben emplearse en la evaluación de esta población?

Tabla 20: Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia

El análisis visual del EEG estándar muestra una alta especificidad, pero una baja sensibilidad para detectar un adecuado nivel de consciencia 1. El EEG estándar, complementa la información de la valoración clínica y de neuroimagen en los EAC. Esta técnica es esencial para descartar la presencia de estatus epilépticos no convulsivos. 2. Debe prestarse especial interés al análisis de la actividad bioeléctrica de fondo y a la reactividad a los estímulos externos. Un ritmo alfa reactivo, probablemente descarta el SVSR y se asocia con una evolución favorable. 3. La ausencia de actividad bioeléctrica en un paciente sin sedación en un EEG estándar en condiciones técnicas óptimas es incompatible con un nivel de consciencia preservado.	NIVEL MEDIO Recomendación FUERTE a favor con Evidencia Baja (Guía Europea-EAN)
En los casos en los que: 1) existan dudas persistentes sobre la presencia de respuestas clínicas o conductas conscientes observables, a pesar de realizar valoraciones clínicas repetidas o 2) en caso de que se identifiquen factores de confusión que puedan limitar la validez del diagnóstico clínico, deben emplear valoraciones multimodales que incluyan exploraciones complementarias como pruebas de neuroimagen funcional específicas o estudios neurofisiológicos dirigidos a valorar la presencia de signos de consciencia no identificados en la valoración clínica, que podrían sugerir un diagnóstico alternativo.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana AAN-ACRM)
En los casos en los que no exista evidencia de respuestas conscientes en el examen clínico pero las pruebas de neuroimagen o neurofisiología sugieran la existencia de una consciencia preservada, deben realizarse reevaluaciones periódicas para identificar signos emergentes de consciencia. Las decisiones vinculadas a la reducción de la intensidad de la rehabilitación deben postponerse en aquellos individuos que se encuentren en un programa activo de neurorrehabilitación hasta que exista un acuerdo entre los profesionales responsables de la rehabilitación y los	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana AAN-ACRM)

encargados de los cuidados de la salud del paciente, dada la falta de evidencia existente en el diagnóstico del paciente.

Siempre que se solicite una RNM estructural como exploración complementaria se sugiere añadir secuencias de fMRI en reposo (estudio de redes) como parte de la valoración multimodal del paciente.

1. La fMRI en reposo puede aportar información valiosa en estos pacientes, pero debemos tener en cuenta que tanto la sedación como los artefactos provocados por el movimiento pueden alterar los resultados.
2. La red de estado por defecto es sólo una de las múltiples redes que pueden utilizarse para complementar la valoración clínica de los pacientes con EAC. A ser posible, deben considerarse también otras redes funcionales como la auditiva, la saliente, la ejecutiva o la fronto-parietal.
3. Debido al reducido tamaño del efecto y a la heterogeneidad de los paradigmas empleados, el uso de paradigmas pasivos está limitado a protocolos de investigación.

NIVEL BAJO

Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea-EAN)

La fMRI con paradigmas activos debe tenerse en cuenta como parte de la valoración multimodal en pacientes que en la valoración clínica no responden órdenes a pie de cama.

1. Los paradigmas activos permiten la identificación de un importante y específico grupo de pacientes que son capaces de seguir órdenes pese a que no se objeive ninguna respuesta conductual en la evaluación a pie de cama (p. ej., pacientes en disociación cognitivo motora o cognición encubierta).
2. Debe tenerse en consideración que la sedación y los déficits cognitivos como las alteraciones del lenguaje podrían confundir los resultados y que la ausencia de seguimiento de órdenes a pie de cama no es indicativa de ausencia de consciencia.
3. Los paradigmas activos fMRI tienen una elevada especificidad, pero muy baja sensibilidad para la detección de "consciencia encubierta"

NIVEL BAJO

Recomendación DEBIL a favor con Evidencia MODERADA (Guía Europea-EAN)

Se recomienda el uso de **estímulos significativos** en aquellos pacientes en EAC que vayan a ser evaluados con fMRI.

NIVEL BAJO

Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea-EAN)

No existe evidencia que apoye el análisis no visual (p. ej.: cuantitativo) del EEG estándar para la distinción entre SVSR y EMC.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia MUY BAJO (Guía Europea-EAN)
El EEG durante el sueño puede emplearse como parte de la valoración multimodal para diferenciar a los pacientes en SVSR y en EMC. 1. La presencia de ondas lentas durante el sueño o sueño REM son posiblemente indicadores más precisos para diferenciar a pacientes en SVSR y en EMC que los husos de sueño. 2. Un análisis del EEG durante el sueño con técnicas de minería de datos (<i>machine learning</i>) puede añadir precisión diagnóstica.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea-EAN)
El análisis cuantitativo de EEG de alta densidad puede usarse para la distinción entre SVSR y EMC como parte de una valoración multimodal. 1. El uso de técnicas de <i>machine learning</i> o algoritmos similares puede aportar resultados prometedores. 2. Los paradigmas activos de EEG de alta densidad permiten identificar a un grupo específico e importante de pacientes que son capaces de seguir órdenes pese a no evidenciarse respuestas a pie de cama (p. ej.: disociación cognitivo-motora, consciencia encubierta, etc.). 3. Los paradigmas de EEG de alta densidad muestran una elevada especificidad, pero muy baja sensibilidad para detectar pacientes con consciencia encubierta. 4. En el caso de las técnicas de análisis de EEG de alta densidad se recomienda que, en lugar de maximizar el número de electrodos, las investigaciones futuras se dirijan hacia redefinir los paradigmas incluyendo nuevos análisis estadísticos a ser posible más optimizados.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia MODERADA (Guía Europea-EAN)
Se debe considerar el uso de potenciales evocados cognitivos como parte de la valoración multimodal para diferenciar a los pacientes en SVSR y en EMC. 1. La P300 parece ser más precisa en la distinción de pacientes en SVSR y en EMC que la Mismatch Negativity. 2. La sensibilidad de todos los potenciales cognitivos es baja, incluso en sujetos sanos. 3. Además de un análisis visual, la evaluación de los potenciales evocados, debería implicar un análisis estadístico incluyendo técnicas de <i>machine learning</i> y algoritmos similares.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea-EAN)

Los paradigmas de EEG acoplados a TMS deben considerarse como parte de la valoración multimodal para diferenciar entre SVSR y EMC. La evidencia actual sugiere que la combinación TMS-EEG tiene una elevada sensibilidad y especificidad para diferenciar SVSR y EMC y podría jugar un importante papel en el futuro.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea-EAN)
El (FDG) PET en reposo debe considerarse como parte de la valoración multimodal en los pacientes sin respuestas clínicas conscientes objetivables. El (FDG) PET en reposo tiene una elevada especificidad y sensibilidad para distinguir los pacientes en SVSR y EMC. Es necesario asegurar que los sistemas dispongan de la suficiente calidad técnica, descartar posibles factores de confusión (diabetes, epilepsia, etc.) y asegurar un suficiente nivel de alerta en el paciente durante la administración del trazador.	NIVEL BAJO Recomendación DEBIL a favor con Evidencia BAJO (Guía Europea-EAN)
Una vez el paciente ha sido diagnosticado como EAC prolongado, no se requiere la realización de pruebas de neuroimagen de forma rutinaria. Sin embargo, una prueba de neuroimagen podría ser necesaria para: 1. Descartar lesiones estructurales agudas o no diagnosticadas. 2. Ayudar a la toma de decisiones o al ajuste del pronóstico (preferiblemente una RM), debiendo justificar debidamente su necesidad.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
El aumento del tamaño ventricular es esperable en estos casos en los que suele existir un alto grado de atrofia cerebral secundaria pero: 1. Si existe una sospecha clínica de hidrocefalia tratable que podría estar afectando al nivel de respuesta, debe consultarse con un equipo de neurocirugía. 2. Para este grupo de pacientes potencialmente de alto riesgo, no es recomendable realizar procedimientos invasivos como punciones lumbares en un entorno de rehabilitación. Estos procedimientos deben realizarse bajo la supervisión de un equipo de neurocirugía.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

No está claro si técnicas más sofisticadas de neurofisiología o neuroimagen tienen una mayor utilidad diagnóstica o pronóstica más allá de la valoración clínica conductual. a) No forman parte de una batería de valoración estandarizada de los pacientes con EAC prolongados actualmente, ni son un requisito legal (<i>Mental Capacity Act-2005</i>) que apoye la toma de decisiones relevantes. b) Se requieren nuevas investigaciones para entender la relación entre estas exploraciones complementarias y los test de valoración clínica. c) Mientras tanto, solo deben realizarse en el contexto de proyectos de investigación y siempre junto a una evaluación clínica formal.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Al ingreso se debe realizar una valoración neurosensorial completa dirigida a evaluar posibles déficits auditivos, visuales, sensitivos o motores que hayan podido pasar desapercibidos previamente; se debe revisar el tratamiento farmacológico para evitar o tratar de sustituir cuando sea posible aquellos fármacos con mayor potencial sedante; y se deben revisar y repetir en caso necesario las pruebas de imagen con el objeto de definir las lesiones residuales y detectar posibles complicaciones tardías.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas deben incluir protocolos que permitan al paciente disponer de forma oportuna de una valoración médica en respuesta a una disminución o estabilización del estado clínico o funcional, o ante la presencia de complicaciones médicas que supongan un riesgo de empeoramiento. Estas evaluaciones deben tener en cuenta la aparición de posibles complicaciones intracraneales, la presencia de crisis no convulsivas (subclínicas), infecciones ocultas, alteraciones metabólicas, o los posibles efectos adversos del tratamiento farmacológico por lo que generalmente, además de la valoración clínica serán necesarias pruebas de neuroimagen, estudios neurofisiológicos, pruebas de laboratorio y una revisión exhaustiva de los fármacos que se le prescriben al paciente.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR)

RECOMENDACIONES SENR

DIMENSIÓN II: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

¿Qué exploraciones complementarias deben emplearse en la evaluación de esta población?

Recomendación 15 (Grado acuerdo: 90%, puntuación: 8.3/9)

- Las exploraciones complementarias, incluyendo algunas técnicas de neuroimagen estructural (RM), funcional (fMRI y PET), u otras exploraciones neurofisiológicas (EEG, q-EEG, PEA, PEV, PESS, P300, MMN), se consideran herramientas de ayuda diagnóstica cuya información no sustituye la información clínica, pero puede ser útil para:
 1. Complementar la información de la valoración clínica (p. ej.: determinar la naturaleza y extensión de la lesión cerebral que genera dicha condición clínica).
 2. Ayudar en los casos en los que la validez de la información clínica sea cuestionable (p. ej.: identificar déficits sensoriales o posibles déficits neurológicos que podrían alterar las respuestas clínicas observables).
 3. Servir de diagnóstico ante la sospecha de procesos intercurrentes que puedan estar agravando o provocando la situación clínica del paciente (p. ej.: actividad de fondo y reactividad del EEG estándar para descartar estatus no convulsivo, TC/RM para descartar hidrocefalia activa, etc.).

Recomendación 16 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.3/9)

- Los paradigmas funcionales para la detección de casos de cognición-encubierta/disociación cognitivo-motora, mediante EEG, fMRI o PET, u otras técnicas como los paradigmas de EEG acoplados a TMS, no sustituyen al diagnóstico clínico. Estas técnicas, pueden emplearse por aquellos equipos expertos, como ayuda diagnóstica, sobre todo en pacientes con diagnóstico clínico de EV/SVSR y EMC-, en los que puede ser difícil la detección de signos de interacción con el entorno mediante escalas clínicas, y siempre teniendo en cuenta la sensibilidad/especificidad descrita en la literatura para dichas pruebas, y su valor clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Owen AM. The Search for Consciousness. *Neuron*. 2019;102(3):526-8, doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.024.
2. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009;9:35, doi: 10.1186/1471-2377-9-35.
3. Bai Y., Lin Y., Ziemann U. Managing disorders of consciousness: the role of electroencephalography. Springer Berlin Heidelberg; 2020.
4. Di H., Boly M., Weng X., Ledoux D., Laureys S. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: Predictors of recovery? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2008;8(5):502-7, doi: 10.7861/clinmedicine.8-5-502.
5. Bai Y., Lin Y., Ziemann U. Managing disorders of consciousness: the role of electroencephalography. Springer Berlin Heidelberg; 2020.
6. Juengling FD., Kassubek J., Huppertz HJ., Krause T., Els T. Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET. *J Neurol Sci*. 2005;228(2):179-84, doi: 10.1016/j.jns.2004.11.052.
7. Rosenblum WI. Immediate, irreversible, posttraumatic coma: A review indicating that bilateral brainstem injury rather than widespread hemispheric damage is essential for its production. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015:198-202, doi: 10.1097/NEN.000000000000170.
8. Fernández-Espejo D., Junque C., Bernabeu M., Roig-Rovira T., Vendrell P., Mercader JM. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma*. 2010;27(7):1187-93, doi: 10.1089/neu.2010.1297.
9. Rousseau MC., Confort-Gouny S., Catala A., Graperon J., Blaya J., Soulier E., et al. A MRS-MRI-fMRI exploration of the brain. Impact of long-lasting persistent vegetative state. *Brain Inj*. 2008;22(2):123-34, doi: 10.1080/02699050801895415.
10. Rousseau MC., Confort-Gouny S., Catala A., Graperon J., Blaya J., Soulier E., et al. A MRS-MRI-fMRI exploration of the brain. Impact of long-lasting persistent vegetative state. *Brain Inj*. 2008;22(2):123-34, doi: 10.1080/02699050801895415.
11. Guldenmund P., Soddu A., Baquero K., Vanhaudenhuyse A., Bruno MA., Gosseries O., et al. Structural brain injury in

patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphometry study. *Brain Inj.* 2016;30(3):343-52, doi: 10.3109/02699052.2015.1118765.

12. Fernández-Espejo D., Junque C., Bernabeu M., Roig-Rovira T., Vendrell P., Mercader JM. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma.* 2010;27(7):1187-93, doi: 10.1089/neu.2010.1297.
13. Fernández-Espejo D., Bekinschtein T., Monti MM., Pickard JD., Junque C., Coleman MR., et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage.* 2011;54(1):103-12, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.035.
14. Guldenmund P., Soddu A., Baquero K., Vanhaudenhuyse A., Bruno MA., Gosseries O., et al. Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphometry study. *Brain Inj.* 2016;30(3):343-52, doi: 10.3109/02699052.2015.1118765.
15. De Volder AG., Goffinet AM., Bol A., Michel C., Barys T., Laterre C. Brain Glucose Metabolism in Postanoxic Syndrome: Positron Emission Tomographic Study. *Arch Neurol.* 1990;47(2):197-204, doi: 10.1001/archneur.1990.00530020103022.
16. Levy DE., Sidtis JJ., Rottenberg DA., Jarden JO., Strother SC., Dhawan V., et al. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol.* 1987;22(6):673-82, doi: 10.1002/ana.410220602.
17. Laureys S., Goldman S., Phillips C., Van Bogaert P., Aerts J., Luxen A., et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999;9(4):377-82, doi: 10.1006/nimg.1998.0414.
18. Laureys S., Lemaire C., Maquet P., Phillips C., Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;121, doi: 10.1136/jnnp.67.1.121.
19. Bruno MA., Fernández-Espejo D., Lehembre R., Tshibanda L., Vanhaudenhuyse A., Gosseries O., et al. Multimodal neuroimaging in patients with disorders of consciousness showing « functional hemispherectomy». *Progress in Brain Research*, vol. 193. Elsevier B.V.; 2011. p. 323-33.
20. Laureys S., Goldman S., Phillips C., Van Bogaert P., Aerts J., Luxen A., et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999;9(4):377-82, doi: 10.1006/nimg.1998.0414.

21. Baars BJ., Ramsøy TZ., Laureys S. Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci.* 2003;26(12):671-5, doi: 10.1016/j.tins.2003.09.015.
22. Rudolf J., Sobesky J., Grond M., Heiss WD. Identification by positron emission tomography of neuronal loss in acute vegetative state. *Lancet.* 2000;355(9198):115-6, doi: 10.1016/S0140-6736(99)04280-4.
23. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol.* 2020;27(5):741-56, doi: 10.1111/ene.14151.
24. Owen AM., Coleman MR., Boly M., Davis MH., Laureys S., Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science (1979).* 2006;313(5792):1402, doi: 10.1126/science.1130197.
25. Monti MM., Vanhaudenhuyse A., Coleman MR., Boly M., Pickard JD., Tshibanda L., et al. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(7):579-89, doi: 10.1056/nejmoa0905370.
26. Fernández-Espejo D., Norton L., Owen AM. The clinical utility of fMRI for identifying covert awareness in the vegetative state: A comparison of sensitivity between 3T and 1.5T. *PLoS One.* 2014;9(4):1-9, doi: 10.1371/journal.pone.0095082.
27. Naci L., Owen AM. Making every word count for nonresponsive patients. *JAMA Neurol.* 2013;70(10):1235-41, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3686.
28. Owen AM., Coleman MR., Boly M., Davis MH., Laureys S., Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science (1979).* 2006;313(5792):1402, doi: 10.1126/science.1130197.
29. Laureys S., Schiff ND. Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage.* 2012;478-91, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041.
30. Fernández-Espejo D., Norton L., Owen AM. The clinical utility of fMRI for identifying covert awareness in the vegetative state: A comparison of sensitivity between 3T and 1.5T. *PLoS One.* 2014;9(4):1-9, doi: 10.1371/journal.pone.0095082.
31. Edlow BL., Claassen J., Schiff ND., Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2020, doi: 10.1038/s41582-020-00428-x.
32. Edlow BL., Chatelle C., Spencer CA., Chu CJ., Bodien YG., O'Connor KL., et al. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain.* 2017;140(9):2399-414, doi: 10.1093/brain/awx176.

33. Edlow BL., Claassen J., Schiff ND., Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2020, doi: 10.1038/s41582-020-00428-x.
34. Song M., Zhang Y., Cui Y., Yang Y., Jiang T. Brain Network Studies in Chronic Disorders of Consciousness: Advances and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018;34(4):592-604, doi: 10.1007/s12264-018-0243-5.
35. Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda LJF., Bruno MA., Boveroux P., Schnakers C., et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010;133(1):161-71, doi: 10.1093/brain/awp313.
36. Menon D., Owen A., Boniface S., Pickard J. Cortical processing in persistent vegetative state. *The Lancet*. 1998;352(9134):1148-9, doi: 10.1016/s0140-6736(05)79795-6.
37. Menon D., Owen A., Boniface S., Pickard J. Cortical processing in persistent vegetative state. *The Lancet*. 1998;352(9134):1148-9, doi: 10.1016/s0140-6736(05)79795-6.
38. Boly M., Faymonville ME., Peigneux P., Lambermont B., Damas P., Del Fiore G., 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):233-8, doi: 10.1001/archneur.61.2.233.
39. Boly M., Faymonville ME., Schnakers C., Peigneux P., Lambermont B., Phillips C., et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1013-20, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70219-9.
40. Giacino JT., Hirsch J., Schiff N., Laureys S. Functional Neuroimaging Applications for Assessment and Rehabilitation Planning in Patients With Disorders of Consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(12 SUPPL.):67-76, doi: 10.1016/j.apmr.2006.07.272.
41. Boly M., Faymonville ME., Peigneux P., Lambermont B., Damas P., Del Fiore G., 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):233-8, doi: 10.1001/archneur.61.2.233.
42. Song M., Zhang Y., Cui Y., Yang Y., Jiang T. Brain Network Studies in Chronic Disorders of Consciousness: Advances and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018;34(4):592-604, doi: 10.1007/s12264-018-0243-5.

43. Rupawala M., Dehghani H., Lucas SJE., Tino P., Cruse D. Shining a light on awareness: A review of functional near-infrared spectroscopy for prolonged disorders of consciousness. *Front Neurol.* 2018;9(MAY):1-17, doi: 10.3389/fneur.2018.00350.
44. Coyle SM., Ward TE., Markham CM. Brain-computer interface using a simplified functional near-infrared spectroscopy system. *J Neural Eng.* 2007;4(3):219-26, doi: 10.1088/1741-2560/4/3/007.
45. Hramov AE., Grubov V., Badarin A., Maksimenko VA., Pisarchik AN. Functional near-infrared spectroscopy for the classification of motor-related brain activity on the sensor-level. *Sensors (Switzerland).* 2020;20(8), doi: 10.3390/s20082362.
46. Hong KS., Naseer N., Kim YH. Classification of prefrontal and motor cortex signals for three-class fNIRS-BCI. *Neurosci Lett.* 2015;587:87-92, doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.029.
47. Kempny AM., James L., Yelden K., Duport S., Farmer S., Playford ED., et al. Functional near infrared spectroscopy as a probe of brain function in people with prolonged disorders of consciousness. *Neuroimage Clin.* 2016;12:312-9, doi: 10.1016/j.nicl.2016.07.013.
48. Kempny AM., James L., Yelden K., Duport S., Farmer S., Playford ED., et al. Functional near infrared spectroscopy as a probe of brain function in people with prolonged disorders of consciousness. *Neuroimage Clin.* 2016;12:312-9, doi: 10.1016/j.nicl.2016.07.013.
49. Laureys S., Schiff ND. Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage.* 2012;478-91, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041.
50. Fellinger R., Klimesch W., Schnakers C., Perrin F., Freunberger R., Gruber W., et al. Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses. *Clinical Neurophysiology.* 2011;122(11):2177-84, doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.004.
51. Chennu S., Annen J., Wannez S., Thibaut A., Chatelle C., Cassol H., et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain.* 2017;140(8):2120-32, doi: 10.1093/brain/awx163.
52. Lehembre R., Bruno MA., Vanhaudenhuyse 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.
53. Chennu S., Annen J., Wannez S., Thibaut A., Chatelle C., Cassol H., et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and

prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*. 2017;140(8):2120-32, doi: 10.1093/brain/awx163.

54. Chennu S., Finoia P., Kamau E., Allanson J., Williams GB., Monti MM., et al. Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(10):e1003887, doi: 10.1371/journal.pcbi.1003887.
55. Chennu S., Finoia P., Kamau E., Allanson J., Williams GB., Monti MM., et al. Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(10):e1003887, doi: 10.1371/journal.pcbi.1003887.
56. Lehembre R., Bruno MA., Vanhaudenhuyse A., Chatelle C., Collogan 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.
57. Naro A., Bramanti A., Leo A., Cacciola A., Manuli A., Bramanti P., et al. Shedding new light on disorders of consciousness diagnosis: The dynamic functional connectivity. *Cortex*. 2018;103:316-28, doi: 10.1016/j.cortex.2018.03.029.
58. Rossi Sebastiano D., Panzica F., Visani E., Rotondi F., Scaioli V., Leonardi M., et al. Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126(3):558-64, doi: 10.1016/j.clinph.2014.07.004.
59. Stefan S., Schorr B., Lopez-Rolon A., Kolassa IT., Shock JP., Rosenfelder M., et al. Consciousness Indexing and Outcome Prediction with Resting-State EEG in Severe Disorders of Consciousness. *Brain Topogr*. 2018;31(5):848-62, doi: 10.1007/s10548-018-0643-x.
60. Naro A., Bramanti P., Leo A., Cacciola A., Bramanti A., Manuli A., et al. Towards a method to differentiate chronic disorder of consciousness patients' awareness: The Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Analysis. *J Neurol Sci*. 2016;368:178-83, doi: 10.1016/j.jns.2016.07.016.
61. Naro A., Russo M., Leo A., Cannavò A., Manuli A., Bramanti A., et al. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition? *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(3):1845-54, doi: 10.1016/j.clinph.2015.12.010.
62. Lechinger J., Bothe K., Pichler G., Michitsch G., Donis J., Klimesch W., et al. CRS-R score in disorders of consciousness is strongly

related to spectral EEG at rest. *J Neurol*. 2013;260(9):2348-56, doi: 10.1007/s00415-013-6982-3.

63. Abiri R., Borhani S., Sellers EW., Jiang Y., Zhao X. A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms. *J Neural Eng*. 2019;16(1):aaf12e, doi: 10.1088/1741-2552/aaf12e.
64. Cruse D., Chennu S., Chatelle C., Bekinschtein TA., Fernández-Espejo D., Pickard JD., et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: A cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9809):2088-94, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5.
65. Goldfine AM., Victor JD., Conte MM., Bardin JC., Schiff ND. Determination of awareness in patients with severe brain injury using EEG power spectral analysis. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(11):2157-68, doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.022.
66. Cruse D., Chennu S., Chatelle C., Fernández-Espejo D., Bekinschtein TA., Pickard JD., et al. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology*. 2012;78(11):816-22, doi: 10.1212/WNL.0b013e318249f764.
67. Cruse D., Chennu S., Chatelle C., Fernández-Espejo D., Bekinschtein TA., Pickard JD., et al. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology*. 2012;78(11):816-22, doi: 10.1212/WNL.0b013e318249f764.
68. Cruse D., Chennu S., Fernández-Espejo D., Payne WL., Young GB., Owen AM. Detecting Awareness in the Vegetative State: Electroencephalographic Evidence for Attempted Movements to Command. *PLoS One*. 2012;7(11):1-9, doi: 10.1371/journal.pone.0049933.
69. Horki P., Bauernfeind G., Klobassa DS., Pokorny C., Pichler G., Schippinger W., et al. Detection of mental imagery and attempted movements in patients with disorders of consciousness using EEG. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(DEC):1-9, doi: 10.3389/fnhum.2014.01009.
70. Formaggio E., Del Felice A., Cavinato M., Storti SF., Arcaro C., Turco C., et al. EEG to Identify Attempted Movement in Unresponsive Wakefulness Syndrome. *Clin EEG Neurosci*. 2020;51(5):339-47, doi: 10.1177/1550059420911525.
71. Lugo ZR., Pokorny C., Pellas F., Noirhomme Q., Laureys S., Müller-Putz G., et al. Mental imagery for brain-computer interface control and communication in non-responsive individuals. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(1):21-7, doi: 10.1016/j.rehab.2019.02.005.

72. Annen J., Laureys S., Gosseries O. Brain-computer interfaces for consciousness assessment and communication in severely brain-injured patients. vol. 168. vol. 168. 1.ª edición. Elsevier B.V.; 2020.
73. Lugo ZR., Pokorny C., Pellas F., Noirhomme Q., Laureys S., Müller-Putz G., et al. Mental imagery for brain-computer interface control and communication in non-responsive individuals. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(1):21-7, doi: 10.1016/j.rehab.2019.02.005.
74. Müller-Putz GR., Pokorny C., Klobassa DS., Horki P. A single-switch BCI based on passive and imagined movements: Toward restoring communication in minimally conscious patients. *Int J Neural Syst.* 2013;23(2):1-12, doi: 10.1142/S0129065712500372.
75. Gibson RM., Fernandez-Espejo D., Gonzalez-Lara LE., Kwan BY., Lee DH., Owen AM., et al. Multiple tasks and neuroimaging modalities increase the likelihood of detecting covert awareness in patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci.* 2014;8(NOV):1-9, doi: 10.3389/fnhum.2014.00950.
76. Perrin F., Schnakers C., Schabus M., Degueldre C., Goldman S., Brédart S., et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol.* 2006;63(4):562-9, doi: 10.1001/archneur.63.4.562.
77. Li R., Song WQ., Du JB., Huo S., Shan GX. Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients. *Neural Regen Res.* 2015;10(3):473-80, doi: 10.4103/1673-5374.153699.
78. Schnakers C., Perrin F., Schabus M., Majerus S., Ledoux D., Damas P., et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology.* 2008;71(20):1614-20, doi: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69.
79. Riseti M., Formisano R., Toppi J., Quitadamo LR., Bianchi L., Astolfi L., et al. On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation. *Front Hum Neurosci.* 2013;7(NOV):775, doi: 10.3389/fnhum.2013.00775.
80. Cavinato M., Volpato C., Silvoni S., Sacchetto M., Merico A., Piccione F. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage. *Clinical Neurophysiology.* 2011;122(4):719-24, doi: 10.1016/j.clinph.2010.08.024.
81. Wijnen VJM., Eilander HJ., de Gelder B., van Boxtel GJM. Visual processing during recovery from vegetative state to consciousness: Comparing behavioral indices to brain responses. *Neurophysiologie Clinique.* 2014;44(5):457-69, doi: 10.1016/j.neucli.2014.08.008.

3.3 DIMENSIÓN III: EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

¿Cuál es el **pronóstico** en términos de mortalidad, recuperación de la consciencia y funcionalidad de estos pacientes? ¿Qué variables predictoras deben tenerse en cuenta en cada uno de estos aspectos?

INTRODUCCIÓN

A medida que aumenta nuestra comprensión de la base neural de la consciencia y el manejo clínico de las complicaciones médicas asociadas con los pacientes en EAC, las tasas de supervivencia se han más que duplicado^{1,2}, y un número creciente de estudios ha documentado la recuperación de la consciencia incluso años después de la lesión cerebral³⁻¹¹. Aunque el progreso clínico de cada paciente en EAC es único¹², conocer el pronóstico general de pacientes con condiciones neurológicas comparables es esencial para anticipar el curso clínico más probable en cada caso. **La información de pronóstico es de gran importancia para orientar la toma de decisiones clínicas**¹³, que puede ser particularmente delicada en los EAC ya que, en los casos más vulnerables, puede conducir a decisiones de final de vida¹⁴. Establecer un pronóstico ajustado es, además, especialmente relevante en aquellos pacientes EV/SVSR porque han demostrado tener una peor progresión en comparación con aquellos en EMC¹⁵⁻¹⁹. En el presente capítulo se resume la evidencia científica existente sobre la evolución clínica de pacientes en EAC, tanto en términos de recuperación de la consciencia y la funcionalidad como de mortalidad, haciendo especial hincapié en los factores pronósticos de dicha evolución.

RECUPERACIÓN DE LA CONSCIENCIA

Una gran parte de los estudios que han descrito la evolución clínica de pacientes con EV/SVSR antes de la descripción clínica de los EMC se incluyeron en el informe que el grupo **MSTF** publicó en 1994, el cual sirvió como referencia pronóstica durante muchos años²⁰. Según este informe, la probabilidad de una **mejoría neuroconductual en el primer año después de la lesión en estos pacientes era del 52% para los casos traumáticos y del 15% para los no traumáticos**. Sin embargo, la fiabilidad de estas cifras se ha cuestionado en los últimos tiempos, dado que incluye series retrospectivas muy antiguas de pacientes que podrían no representar el estado actual de la práctica clínica². Desde entonces, una gran cantidad de estudios han descrito el progreso neuroconductual de los pacientes con SVSR, a menudo mostrando grandes discrepancias entre ellos, que pueden explicarse parcialmente por diferencias en las metodologías y las muestras incluidas^{12,16,17,19,21-42}.

Algunos estudios también han investigado predictores demográficos, clínicos y neurofisiológicos del progreso neuroconductual en pacientes con EAC, con especial énfasis en pacientes con EV/SVSR. Un resumen de diversos estudios se muestra en la Tabla 21. La edad se ha asociado con una mejora en el diagnóstico (EV/SVSR o EMC)^{30,31} y en el estado neuroconductual^{24,43}. La etiología³², la discapacidad³³, la ubicación de la lesión^{33,34} y la cronicidad^{22,31-35} se han asociado con el tiempo hasta la capacidad de seguir órdenes³³ y con una mejora en el diagnóstico³¹, en particular, con la emergencia del EMC^{22,32,35}. Distintas respuestas cerebrales durante análisis electroencefalográficos (como la frecuencia¹², la variabilidad espontánea¹², la presencia de patrones transitorios del sueño en estadio II¹², la reactividad^{12,31}, la presencia de P300³⁶, la integridad del sueño²⁴ y la entropía aproximada³⁷) o durante exploraciones de neuroimagen funcional (como la activación de la corteza auditiva provocada por la identificación del propio nombre del paciente pronunciado por una voz familiar²⁵), también han demostrado predecir la condición neuroconductual^{12,36}, una mejora en el diagnóstico³¹, o en puntuaciones en la CRS-R o medidas derivadas^{24,25,37}. Además, el estado neuroconductual inicial, descrito por puntuaciones en el CRS-R^{19,30,32,34,38} u otras medidas que pueden extraerse de esta herramienta^{22,24}, y la progresión en la Escala de Alteración de la Consciencia (del inglés: Disorders of Consciousness o DOCS)²¹, han mostrado predecir una mejora neuroconductual³¹, en particular, la emergencia del EMC^{19,21,22,30,32,34,35}, la puntuación de la CRS-R a los dos meses³⁸ y la mortalidad¹⁹. Aunque todos estos estudios proporcionan información muy valiosa sobre el progreso neuroconductual de pacientes con EAC, sus resultados deben interpretarse y extrapolarse con cautela pues suelen incorporar muestras pequeña^{16,17,22,24,25,27-29,32,34} e incluir evaluaciones poco frecuentes^{12,19,25,30,31,34,35,37-39}, algunos de ellos no utilizan medidas de evaluación estandarizadas^{16,17,40} (contrariamente a las recomendaciones actualizadas⁴¹) y, excepto en raras ocasiones^{34,39,42}, rara vez proporcionan información sobre los signos de comportamiento. Además, con respecto a los estudios sobre predictores, la mayoría de los estudios existentes descritos hasta la fecha no proporcionan los parámetros de los modelos desarrollados^{12,19,24,30,33-36,38} y, lo que es más importante, tienen un valor predictivo, probablemente optimista, ya que el rendimiento de los modelos predictivos se determina con los mismos datos utilizados para construir dicho modelo^{12,19,21,22,25,30,32,34-36} (Tabla 21).

Dos estudios recientes son especialmente interesantes, pues carecen de los problemas metodológicos comentados. Por una parte, en una colaboración internacional multicéntrica, el grupo de trabajo en EAC de la International Brain Injury Association (IBIA) analizó la progresión clínica de 71 pacientes con SVSR y 76 pacientes en EMC³¹. Los resultados de su estudio asociaron una **mejor progresión clínica con una menor edad y cronicidad, mayor puntuación en la CRS-R y la presencia de reactividad en la respuesta EEG a la apertura ocular** en la inclusión en el estudio. Por otra parte, el equipo de Noé y colaboradores

investigó el progreso neuroconductual de 100 pacientes con EV/SVSR ingresados consecutivamente en un centro de neurorrehabilitación, mostrando que, durante el período analizado, cerca de un tercio de los pacientes pudieron progresar del EV/SVSR a EMC, cerca de una décima parte de la muestra total (cerca de un tercio de los pacientes que progresaron a EMC) pudieron salir del EMC, y la décima parte de los pacientes fallecieron⁴⁴. La transición a EMC pudo predecirse por la etiología y la puntuación en la CRS-R al ingreso con una precisión del 75%.

Pese a los factores pronósticos identificados en los anteriores estudios, cabe destacar que **las guías de la American Academy of Neurology⁴⁵ y la European Academy of Neurology⁴⁶ identifican la etiología traumática y el diagnóstico de EMC en los primeros 5 meses como factores pronósticos asociados a un mejor pronóstico**, descartando otros factores como la edad y la cronicidad.

Tabla 21: Predictores de recuperación en pacientes en EV/SVSR y EMC

Autor	Nº Pacientes	Qué predicen	Predictores
Whyte (2005)	124 (origen traumático)	Seguimiento de órdenes	Cronicidad en admisión Disability Rating Scale en admisión Progreso en Disability Rating Scale en 2 primeros meses Variables de lesión
Cavinato (2009)	34 EV/SVSR (origen traumático)	Salida de EMC	Presencia de P300 en EEG
Pape (2009)	113	Salida de EMC	Mejoría en la Disorders of Consciousness Scale
Sará (2011)	34 EV/SVSR	CRS-R	Entropía media de EEG en admisión
Noé (2012)	32	Salida de EMC	Cronicidad en admisión Presencia de más de un signo visual en la CRS-R
Arnaldi (2015)	27	Variable derivada de CRS-R	CRS+ en admisión (derivada de la CRS-R) Edad Integridad de patrones de sueño en EEG
Wang (2015)	66 (origen traumático)	CRS-R	Presencia de reactividad en cortex auditivo
Noe (2017)	80	Salida de EMC	Etiología Cronicidad en admisión CRS-R en admisión (no sale vs-mcs)

Portaccio (2018)	66 EV/SVSR	Mejoría en nivel de consciencia	Edad CRS-R en admisión
Scarpino (2019)	61 EV/SVSR	Nivel de consciencia	Frecuencia de EEG Presencia de reactividad y variabilidad espontánea en EEG Integridad de patrones de sueño en EEG
Estraneo (2019)	159 EV/SVSR	Nivel de consciencia	CRS-R en admisión
Lucca (2019)	123 EV/SVSR	CRS-R	CRS-R en admisión
Chen (2020)	62 EV/SVSR	Salida de EMC	CRS-R en admisión Cronicidad en admisión Glasgow Coma Scale
Estraneo (2020)	71 EV/SVSR 76 EMC	Mejoría en nivel de consciencia	Edad Cronicidad en admisión CRS-R en admisión Presencia de reactividad a la apertura ocular en EEG
Noé (2020)	100 EV/SVSR	Salida de EMC	Etiología CRS-R en admisión
Boltzmann (2022)	99 EV/SVSR 100 EMC	GOS-E al año	Etiología Edad CRS-R Cronicidad
Xiong (2023)	90 EV/SVSR 80 EMC	Cambio de estado	Edad Estado (EV/SVSR vs EMC) Albúmina sérica (mg/dl) Reflejo pupilar (ausente/presente)

En la progresión del nivel de consciencia, la identificación de los signos conductuales que denotan un cambio de diagnóstico (es decir, una transición de EV/SVSR a EMC o de EMC a salida de este estado) es especialmente relevante, dado que las escalas neuroconductuales están basadas en estos signos y que éstos podrían facilitar y guiar la toma de decisiones clínicas específicas. Sin embargo, existen muy pocos estudios con este propósito y todavía menos que hayan utilizado herramientas estandarizadas. Taylor y colaboradores documentaron por primera vez los perfiles de recuperación de 9 pacientes con lesiones traumáticas durante la emergencia del EMC, utilizando la Western Neuro Sensory Stimulation Profile⁴⁷. Los autores reportaron que 5 de los 9 pacientes mostraron uso funcional de objetos y comunicación funcional al mismo tiempo, mientras que los cuatro pacientes restantes mostraron sólo uno de esos signos. Este hecho fue confirmado por el grupo de Noé, los cuales estudiaron la progresión de 12 pacientes en SVSR y 20 pacientes en EMC durante un año de rehabilitación

hospitalaria²². Siete pacientes en EMC y uno en EV/SVSR emergieron de EMC, lo cual se asoció principalmente con la recuperación tanto de la comunicación funcional como con el uso funcional de objetos. Una menor cronicidad y la presencia de más respuestas visuales en la admisión predijeron la emergencia del EMC. En otro estudio, Bagnato y colaboradores evaluaron la condición neuroconductual de 37 pacientes en EV/SVSR con la CRS-R durante 12 meses tras la admisión³⁹. Del total de pacientes, 21 evolucionaron al EMC y alrededor del 90% de ellos recuperaron la consciencia en los tres primeros meses. En aproximadamente la mitad de los pacientes, la transición del estado de EV/SVSR al EMC estuvo denotada por signos conductuales pertenecientes a una sola subescala de la CRS-R, principalmente en la subescala visual, seguida de la subescala motora. Cuando se detectaron dos signos al mismo tiempo, siempre pertenecieron a las subescalas visual y motora de dicha escala. **La alta prevalencia de conductas visuales y motoras en la transición del EV/SVSR al EMC** fue confirmada por dos grandes estudios que documentan los signos de consciencia observados con mayor frecuencia en pacientes en EMC, de nuevo utilizando la CRS-R. En el primero de ellos, se identificaron signos visuales en más del 80% de los casos y signos motores en casi el 60% de los casos⁴⁸. El segundo estudio encontró que la fijación visual, la búsqueda visual y la reproducción de movimientos en respuesta a órdenes fueron los signos observados con mayor frecuencia, con una ocurrencia en más del 50% de los pacientes⁴⁹. Un estudio observacional retrospectivo investigó la progresión clínica y los primeros signos de comportamiento de una muestra de 79 pacientes en EAC agudos y subagudos, evaluados cada dos semanas con la CRS-R⁴². El seguimiento visual fue el signo identificativo de EMC más común, seguido de la reproducción de movimientos en respuesta a órdenes y existencia de movimientos automáticos. Interesantemente, el tiempo de recuperación de la consciencia de ese grupo de pacientes fue de 44 días, y no dependió de la etiología, si bien la aparición de signos motores en primer lugar fue más probable en pacientes con lesiones traumáticas en comparación con lesiones de otra naturaleza. Bareham y colaboradores evaluaron con la CRS-R a 16 pacientes en EV/SVSR y a 22 en EMC cada tres meses durante un periodo máximo de dos años⁵⁰. La transición del SVSR al EMC fue identificada en 11 de los 16 pacientes. En 10 pacientes la transición estuvo denotada por la presencia de signos conductuales pertenecientes a la subescala visual (dos pacientes mostraron fijación visual y ocho de ellos, seguimiento visual), y el paciente restante recuperó la reproducción de movimientos en respuesta a órdenes. De los tres pacientes con EMC que emergieron de este estado, dos recuperaron la comunicación funcional y uno mostró un uso funcional de objetos. Un reciente estudio retrospectivo del equipo de Noé evaluó semanalmente la progresión neuroconductual de 185 pacientes en EAC con la CRS-R desde su ingreso en un centro de neurorrehabilitación hasta su salida de EMC, alta o muerte. Un total de 33 pacientes con EV/SVSR y 45 pacientes en EMC experimentaron cambios en su estado neuroconductual. La transición de EV/SVSR a EMC estuvo de-

notada principalmente por un único signo conductual (72%), predominantemente fijación visual (57%), seguido de localización de estímulos dolorosos (27%), seguimiento visual (21%) y manipulación de objetos (12%). Esta transición pudo predecirse por la etiología de la lesión cerebral, la cronicidad y la edad. La salida de EMC se caracterizó por la recuperación de un único signo conductual en el 64% de los pacientes y por dos signos (comunicación funcional y uso funcional de objetos) en los casos restantes, y pudo predecirse por la cronicidad y el número de signos conductuales preservados al ingreso.

RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN

En comparación con la evidencia existente sobre la progresión del nivel de consciencia de pacientes en EAC, el número de estudios que investigan la evolución de la funcional de estos pacientes es mucho menor. La mayor parte de estos estudios se centran en medidas de la funcionalidad global, definida con escalas de funcionalidad y discapacidad globales como la GOS y su versión extendida, la GOS-E, o la Disability Rating Scale (DRS), y no tanto con medidas de aspectos concretos específicos, como el nivel comunicativo, la dependencia en actividades básicas e instrumentales, etc.

La GOS es una escala global que clasifica el resultado funcional de los pacientes en una categoría de entre cinco posibles (u ocho, en el caso de la versión extendida de la escala). La Disability Rating Scale (DRS) es una escala de 8 ítems que aborda la función general del paciente considerando su deterioro, discapacidad y minusvalía. Giacino y Kalmar examinaron con éxito el progreso clínico de un grupo de 45 pacientes con EV/SVSR y 40 en EMC en el transcurso de un año¹⁵. Aunque los autores encontraron una mejoría con el tiempo en la DRS de los pacientes en EV/SVSR, la mayoría de los pacientes seguían en este estado o tenían una discapacidad extremadamente severa según esta escala un año después de su inclusión en el estudio. Los pacientes en EMC mostraron una progresión significativamente mejor que los pacientes en EV/SVSR. Tras el mismo período, 4 pacientes en EMC poseían una discapacidad leve o ninguna discapacidad, 11 presentaron una discapacidad moderada o parcial, 15 una discapacidad de moderada a severa o severa, y 8 presentaron una discapacidad extremadamente severa. Katz y colaboradores investigaron el resultado a largo plazo de un grupo combinado de pacientes en EAC con el mismo instrumento¹⁶. Los datos disponibles de 7 pacientes con EV/SVSR mostraron que los pacientes poseían una discapacidad de severa a extremadamente severa tras un seguimiento de un año. En cambio, 15 pacientes inicialmente admitidos en EMC mostraron una discapacidad de moderada a moderadamente severa. Estraneo y colaboradores investigaron el resultado funcional de 50 pacientes con SVSR durante un período de tiempo variable de 1 a 4 años, centrándose en aquellos pacientes con una recuperación tardía, definida como ocurrida después de un año desde el accidente²⁷. Al final del estudio,

detectó una mejoría tardía en 10 pacientes. Cuatro de ellos hicieron la transición a EMC y mostraron una discapacidad extremadamente severa, y los 6 pacientes restantes salieron de EMC y mostraron una discapacidad severa a extremadamente severa, según la DRS. Los mismos autores utilizaron esta escala para examinar el resultado de un grupo de 43 pacientes con SVSR prolongado causado por anoxia, dos años después del inicio⁵¹. Siete pacientes hicieron la transición a EMC y mostraron una discapacidad extremadamente grave o se clasificaron como "vegetativos". Dos pacientes emergieron de EMC y mostraron una discapacidad severa y extremadamente severa. Steppacher y colaboradores siguieron el progreso clínico de 59 pacientes con EV/SVSR y 43 pacientes en EMC durante un período medio de 8,8 años desde la lesión con la GOS¹⁸. En el seguimiento, del total de pacientes en EV/SVSR, 28 pacientes murieron, 19 pacientes se mantuvieron en estado de EV/SVSR, 11 pacientes alcanzaron una discapacidad grave y un único paciente alcanzó una discapacidad moderada. Respecto a los pacientes en EMC, 15 murieron, 10 siguieron en EMC y 10 pacientes mejoraron, logrando comunicarse de manera funcional. Boltzmann y cols. han publicado recientemente los resultados de funcionalidad a un año de una muestra de 264 pacientes mostrando un resultado de "buena recuperación" en tan solo un 9% de los casos⁵².

Aunque la GOS y la DRS son instrumentos clínicos estandarizados, fáciles de administrar y que no requieren mucho tiempo, pueden carecer de especificidad y sensibilidad para detectar cambios funcionales sutiles, especialmente en pacientes con discapacidad grave y prolongada en el tiempo¹⁶. Hasta la fecha sólo cinco estudios, tres de ellos describiendo el progreso clínico del mismo grupo de pacientes a lo largo de los años, han utilizado una medida de independencia específica en esta población. En concreto, todos han utilizado la Functional Independence Measure (FIM), una escala que incorpora 18 ítems que miden la independencia en actividades relacionadas con el autocuidado, la movilidad y la cognición, y permite estimar la independencia funcional en tareas motoras y cognitivas, por separado⁵³. En su estudio, El equipo de Estraneo realizó un seguimiento de 13 pacientes con EV/SVSR informados anteriormente^{27,51} que mostraron una mejoría tardía de su estado neuroconductual, durante un período mínimo de 5 años después de la lesión²⁹. En la evaluación final, 4 pacientes habían progresado a un EMC y mostraban una discapacidad variable, de extremadamente severa a un estado vegetativo extremo, según la DRS, y alcanzaban puntuaciones mínimas tanto en las subescalas motoras como cognitivas de la FIM. Seis pacientes emergieron de EMC y, en su mayoría, mostraron una discapacidad moderadamente severa según la DRS, exhibiendo una independencia variable según la FIM, con puntuaciones que variaron de 37 a 65, de una puntuación máxima de 91. En una serie de tres estudios se examinó el curso de recuperación de 110 pacientes con lesiones traumáticas incapaces de seguir órdenes⁵⁴⁻⁵⁶, cuya funcionalidad fue evaluada con la FIM. En una evaluación de seguimiento, 10 años tras la lesión, más de la mitad de los

pacientes mostraron ser funcionalmente independientes, si bien este porcentaje fue dramáticamente inferior para aquellos pacientes que no recuperaron la consciencia en los primeros 28 días tras la lesión⁵⁶. Recientemente, un estudio del grupo de Noé y colaboradores, investigaron el progreso neuroconductual de 100 pacientes que fueron ingresados consecutivamente en un centro de neurorrehabilitación especializado con un diagnóstico de EV/SVSR⁵⁷. En el transcurso de un año tras el ingreso, 12 pacientes lograron recuperar la consciencia y su progreso funcional fue investigado con la FIM y, además, con el Barthel Index (BI)⁵⁸. Al año tras la emergencia, la mayoría de los pacientes presentaron una elevada dependencia, aunque algunos de ellos mostraban una gravedad extrema o moderada. Las mejoras funcionales fueron principalmente detectadas en dominios menos exigentes desde el punto de vista cognitivo.

En resumen, **la evidencia existente sobre la funcionalidad esperable en aquellos pacientes que presentan EAC apunta que a que en la mayoría de estos pacientes persistirá una discapacidad grave**, si bien algunos de ellos pueden recuperar la capacidad de comunicarse de manera funcional y, en algunos casos, realizar actividades de cuidado personal e interactuar socialmente⁵⁹. Como respaldan los estudios aquí presentados, así como las guías de la American Academy of Neurology⁴⁵ y la European Academy of Neurology⁴⁶, se espera que aquellos pacientes diagnosticados en EMC en los primeros cinco meses tras la lesión tengan un pronóstico funcional más favorable a largo plazo que aquéllos que han sido diagnosticados con EV/SVSR y permanezcan en este estado¹⁵. Cabe destacar, sin embargo, que hasta un 20% de los pacientes que presentan EAC un mes tras la lesión, pueden experimentar una recuperación funcional significativa que hasta pueda permitirles reincorporarse a la vida laboral o continuar con los estudios⁵⁴. Es importante tener en cuenta adicionalmente que el pronóstico a largo plazo también es más favorable en pacientes en un EMC a causa de una lesión cerebral traumática que aquéllos que presentan lesiones no traumáticas¹⁵. Sin embargo, aunque cabe esperar una menor probabilidad de recuperación neuroconductual en aquellos pacientes que permanecen en un estado de EV/SVSR durante los primeros meses tras la lesión y en aquellos que hayan sufrido lesiones de origen no traumático, la evidencia destaca que la recuperación de la consciencia y la funcionalidad también es posible meses tras la lesión y en cualquier etiología, y que es altamente variable y dependiente de cada caso particular.

MORTALIDAD

Como se ha descrito anteriormente, la recuperación de la consciencia se ha descrito tanto en pacientes en EMC como, en menor medida, en aquéllos con SVSR. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes en EAC muere meses o años después de la lesión cerebral, debido a las altas complicaciones clínicas generales y al riesgo de complicaciones médicas graves⁶⁰⁻⁶⁵. Así, la supervivencia de

los pacientes en EAC está condicionada 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 principales causas de muerte descrita en estos pacientes son neumonía u otras infecciones** y complicaciones cardíacas^{17,18,60,65}. Respecto a la mortalidad hospitalaria en fase aguda, se estimada en casi de un tercio de los pacientes, se ha estimado que un 70.2% de las mismas están asociadas a la retirada de soporte vital⁶⁶. Cabe destacar que aproximadamente la mitad de las muertes debidas a esta causa, ocurren durante los primeros tres días de atención en una unidad de cuidados intensivos. La falta de indicadores pronósticos válidos existentes en la actualidad, el alto porcentaje de muertes debidos a la retirada de soporte vital y el corto intervalo de tiempo en que se suele tomar esta decisión debería analizarse cuidadosamente y llama a la reflexión sobre este tipo de actuaciones (**Tabla 22**).

Los estudios realizados en pacientes en EAC más allá de la fase aguda, han identificado que **los principales predictores de mortalidad son una edad avanzada, una menor cronicidad y el diagnóstico de EV/SVSR en comparación con EMC**^{61,62,64,65,67}. Además, diversos estudios han destacado que variables clínicas adicionales, como la puntuación total en la CRS-R^{65,68-70}, y marcadores neurofisiológicos, como la ausencia de potenciales evocados somatosensoriales⁷¹ o potenciales evocados¹⁷, y una actividad EEG en reposo alterada^{72,73}, podrían predecir una evolución clínica desfavorable de los pacientes en EAC, entre los que se incluye su posible deceso.

Tabla 22: Estudios de mortalidad en EV/SVSR y EMC

Autor	Número de pacientes y criterios diagnósticos	Cronicidad	Mortalidad acumulada
Braakman (1988)	EV/SVSR (Glasgow: ítem motor≤5 e ítem verbal=2): n=140 (100% traumatismos)	1 mes tras la lesión	51% 12 meses tras la lesión
Bricolo (1990)	EV/SVSR (criterios clínicos): n=135 (100% traumatismos)	>2 semanas tras la lesión	29.6% 12 meses tras la lesión
Sazbon (1991)	EV/SVSR (ECG<7): n=62 (GCS≤7): 100% traumatismos	>1 mes tras la lesión	69% 12 meses tras la lesión 94% 5 años tras la lesión 100% 10 años tras la lesión
Sazbon (1993)	EV/SVSR (criterios clínicos): n=100 (100% anoxias)	>1 mes tras la lesión	46% 12 meses tras la lesión 59% 24 meses tras la lesión 64% 48meses tras la lesión 68% 72 meses tras la lesión

MSTF (1994)	EV/SVSR (criterios clínicos): n=434. Traumatismos (adultos) + EV/SVSR (criterios clínicos): n= 169. No traumáticos (adultos)	1 mes tras la lesión	33% 12 meses tras la lesión (traumatismos) 53% 12 meses tras la lesión (no-traumáticos)
Giacino (1997)	EV/SVSR (criterios CRS): n=55 (60% traumatismos) + EMC (criterios CRS): n=49 (75% traumatismos).	EV/SVSR: 10±5.2 semanas tras la lesión EMC: 9.2±4.5 semanas tras la lesión	EV/SVSR: 8.8% un año tras la lesión EMC: 5% un año tras la lesión
Estraneo (2010)	EV/SVSR (criterios clínicos): n=50 (36% traumatismos).	10.6±4.5 meses tras la lesión	42% tras 25.7±12.7 meses después de la lesión
Luauté (2010)	EV/SVSR (criterios clínicos): n=12 (16.6% traumatismos) + 39 EMC (criterios clínicos): n=39 (49% traumatismos).	>12 meses tras la lesión	EV/SVSR: 75% 5 años tras la lesión MCS: 35.9% 5 años tras la lesión
Pagani (2014)	n=600 (62.8% EV/SVSR) (criterios clínicos)	Menos de 1 año tras la lesión: n=154 (26.4%) Mas de 5 años tras la lesión: n=132 (22.6%)	34.8% durante el seguimiento
Steppacher (2014)	EV/SVSR (criterios clínicos + escala de remisión de coma): n=59 (42.3% traumatismos) + EMC (criterios clínicos + escala de remisión de coma): n= 43 (55.8% traumatismos).	EV/SVSR: 7.9±11.4 meses tras la lesión EMC: 1.9±1.6 meses tras la lesión	EV/SVSRs: 48% tras 8.8±3.1 años después de la lesión EMC: 35% tras 8±3.5 años después de la lesión
Bagnato (2016)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=31 (54.8% traumatismos)	54±35 días tras lesión	6.4% 12 meses tras la lesión

Lopez-rolón (2017)	EV/SVSR (escala de remisión de coma): n=47 EMC (escala de remisión de coma): n=31	Todos los pacientes al ingreso en rehabilitación: 83 días (mediana)	50% tras 324 (mediana) días desde la lesión
Aidinoff (2017)	EV/SVSR (criterios clínicos): n=206 (74.7% traumatismos)	>1 mes tras lesión	33% tras > 1 año desde admisión (media de seguimiento de 6±4 años desde admisión)
Portaccio (2018)	66 EV/SVSR (criterios CRS-R): n=66 (27.3% traumatismos) + 71 EMC (criterios CRS-R): n=71 (31% traumatismos)	2.2±2.3 meses tras lesión (mediana: 1.6 meses)	10.2% tras 5.3 ± 2.9 meses tras admisión
Estraneo (2018)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=142 + EMC (criterios CRS-R): n=52	1-3 meses tras lesión	EV/SVSR: 42.6% y MCS: 23.1% tras 12 meses después de la lesión EV/SVSR: 53.6% y EMC: 33.3% tras 24 meses después de la lesión EV/SVSR: 62.1% y EMC: 40.8% tras 36 meses después de la lesión
Faugeras (2018)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=33 + MCS (criterios CRS-R): n=34	33 ±22 días tras la lesión 26 ±14 días tras la lesión	EV/SVSR: 84.8% tras 495±202 días después de admisión MCS: 41.2% tras 499±184 días después de admisión
Estraneo (2019)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=159 + EMC (criterios CRS-R): n=57	1-3 meses tras la lesión	EV/SVSR: 43.4% tras 12 meses de la lesión EMC: 28.1% tras 12 meses de la lesión

Lucca (2019)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=123 (30.1% traumatismos) + MCS (criterios CRS-R): n= 57 (29.8% traumatismos)	Transferidos directamente de UCI o neurocirugía	Todos los pacientes: 2.7% 8 semanas después de la admisión.
Estraneo (2020)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=71 + MCS (criterios CRS-R: n=76	1-3 meses tras la lesión	EV/SVSR: 15.5% tras 6 meses de la lesión MCS: 5.6% tras 6 meses de la lesión
Chen (2020)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n= 62 (40.3% traumatismos) + MCS (criterios CRS-R): n=31 (32.3% traumatismos).	>1 mes tras la lesión	EV/SVSR: 9.7 % tras 12 meses de la lesión MCS: 3.2% tras 12 meses de la lesión
Noé (2021)	EV/SVSR (criterios CRS-R): n=100. (40% traumatismos)	>1 mes tras la lesión	EV/SVSR: 10% tras 12 meses de la lesión
Estraneo (2022)	EV/SVSR (criterios clínicos + CRS-R): n=68 EMC (criterios clínicos + CRS-R): n=75	>28 días y <3 meses después de la lesión	28.7% en total de la muestra a los 24 meses de la lesión 42.6% en EV/SVSR a los 24 meses de la lesión 16% en EMC a los 24 meses de la lesión
Nekrasova (2021)	EV/SVSR (CRS-R): n=123 EMC (CRS-R): =88	>3 meses	Mortalidad 1 año: 35% Mortalidad 1 año (SVSR): 33%% Mortalidad 1 año (EMC): 37.5%
Liu (2022)	EV/SVSR (CRS-R): n=108 EMC (CRS-R): n=46	Inclusión: 36-64 días tras lesión	Mortalidad 1 año: 19.5% Mortalidad 3 años: 28% Mortalidad 8 años: 30.3%
Boltzmann (2022)	SVSR: n=99 EMC: n=100	12-28 días tras lesión	Mortalidad 1 año (total): 27% Mortalidad 1 año (SVSR): 37% Mortalidad 1 año (EMC): 24%
Nekrasova (2022)	EV/SVSR (CRS-R): n=112 EMC (CRS-R): =72	>3 meses	Mortalidad 2 años: 71.7% Mortalidad 2 años (SVSR): 80% Mortalidad 2 años (EMC): 58.3%

Análogamente a los estudios pronósticos de la evolución neuroconductual y de la funcionalidad, es necesario interpretar estos resultados con precaución, pues la mayoría de los estudios pronósticos de mortalidad evaluaron el valor pronóstico de una variable o de un número limitado de éstas, lo que impide la identificación del valor predictivo independiente de cada variable^{74,75}, y, además, la mayoría de los estudios se basaron en datos provenientes de un solo centro, lo que podría limitar la generalización de los resultados, debido al sesgo de muestreo y a diferencias en las políticas y actitudes sanitarias hacia la retirada del tratamiento de soporte vital^{76,77}. Finalmente, en estos últimos años, algunos estudios han desarrollado normogramas e incluso aplicaciones web que pueden ser de interés para el cálculo individual del riesgo de fallecimiento en esta población⁷⁸. Recientemente, **el grupo de trabajo en EAC de la IBIA ha publicado un estudio teniendo en cuenta todas estas limitaciones con cifras de mortalidad a los 24 meses en torno al 30% de la muestra total**⁷⁹.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

¿Cuál es el pronóstico en términos de mortalidad, recuperación de la consciencia y funcionalidad de estos pacientes? ¿Qué variables predictoras deben tenerse en cuenta en cada uno de estos aspectos?

Tabla 23: Pronóstico en los EAC. Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia

Durante los 28 días después de la lesión, los profesionales clínicos encargados de comunicarse con los familiares/ cuidadores de los pacientes en EAC, deben evitar afirmaciones, que sugieran que estos pacientes tienen un pronóstico universalmente malo.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Americana AAN/ACRM)
Una vez establecido el diagnóstico de EAC prolongado, debe tenerse en cuenta que este diagnóstico está asociado a una marcada discapacidad a largo plazo, por lo que los familiares de estos pacientes deben ser asesorados con el objetivo de: Buscar recursos asistenciales y planificar la ubicación final del paciente, la necesidad de cuidadores y los cuidados necesarios a largo plazo que van a ser necesarios. • Cumplimentar los tramites médico-legales, relacionados con la toma de decisiones médicas. • Acceder a los diferentes beneficios sociales/fiscales que se asocian a la situación de discapacidad en su entorno.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Americana AAN/ACRM)
Las evaluaciones de los pacientes en EAC prolongado, deben realizarse de forma estandarizadas, seriada y con la periodicidad necesaria para identificar tendencias en la trayectoria de recuperación que pueden ser relevantes a efectos pronósticos. En este sentido debe tenerse en cuenta que: • Los pacientes en EAC pueden fluctuar entre distintas categorías diagnósticas (EV/SVSR y EMC), especialmente en los periodos más agudos. • Los pacientes en EMC tienen un mejor pronóstico que los pacientes en EV/SVSR. • Los pacientes en EV/SVSR pueden emerger a EMC con el paso del tiempo.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)

En los pacientes en EV/SVSR postraumático, los resultados de las siguientes exploraciones, realizadas en los periodos temporales descritos, pueden tener el siguiente valor predictivo: 1-2 meses después de la lesión: • Un SPECT cerebral normal: se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la consciencia y a un menor nivel de discapacidad/dependencia a los 12 meses. 6-8 semanas después de la lesión: • Una RMN con presencia de lesiones en cuerpo calloso, región dorsolateral del tronco cerebral superior o corona radiada: Se asocia a una mayor probabilidad de persistencia en EV/SVSR a los 12 meses. 2-3 meses después de la lesión: • Una DRS <23: Se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la consciencia a los 12 meses.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
En los pacientes en EV/SVSR de origen anóxico (no traumático), los resultados de las siguientes exploraciones, realizadas en los periodos temporales descritos, pueden tener el siguiente valor predictivo: • Una puntuación en la CRS-R ≥ 6 al menos 1 mes después del inicio de la enfermedad: Se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la capacidad de mostrar respuesta ante estímulos a los 24 meses.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
Dado que se han descrito numerosos casos de recuperación tras 3 meses en EV/SVSR en pacientes de origen no traumáticos y tras 12 meses en casos de origen post-traumático, el término “permanente” no debe ser empleado. Después de ese tiempo, debe emplearse el término “crónico” acompañado de la cronicidad o duración del proceso.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana AAN/ACRM)
Las familias deben ser informadas de que (en términos globales): • El diagnóstico de EMC dentro de los cinco primeros meses en lesiones traumáticas se asocia a una mejor recuperación. • El diagnóstico de EV/SVSR (frente a EMC) en etiologías no traumáticas (frente a post-traumáticas) se asocian con peores resultados. No obstante, a nivel individual los resultados pueden variar y el pronóstico no tiene por qué ser universalmente malo.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana AAN/ACRM)

En los pacientes en EV/SVSR en fase crónica (más de 3 meses en los EAC de origen traumático y más de 12 meses en los casos de otro origen) el asesoramiento que se ofrezca debe hacer especial hincapié en la probabilidad de que la familia se enfrenta a una situación de discapacidad grave y prolongada que requerirá necesidad de cuidados a largo plazo.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana AAN/ACRM)
En los pacientes en EV/SVSR de origen anóxico (no traumático), los resultados de las siguientes exploraciones, realizadas en los periodos temporales descritos, pueden tener el siguiente valor predictivo: La presencia de potenciales evocados somatosensoriales tras estimulación bilateral de nervio mediano (si son realizables): Se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la capacidad de mostrar respuesta ante estímulos a los 24 meses.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana AAN/ACRM)
En los pacientes en EV/SVSR postraumático, los resultados de las siguientes exploraciones, realizadas en los periodos temporales descritos, pueden tener el siguiente valor predictivo: 2-3 meses después de la lesión: - La presencia del P300 (si es realizable): Se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la consciencia a los 12 meses. La presencia de reactividad del EEG (si es realizable): Se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la consciencia a los 12 meses. En cualquier momento después de la lesión: - Una fMRI (si es viable y se puede asumir el coste) mostrando activación significativa de la corteza de asociación auditiva en respuesta a una voz familiar que pronuncia el nombre del paciente: Se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la consciencia 12 meses después de la exploración, en pacientes en SVSR entre 1-60 meses después de la lesión.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana AAN/ACRM)
Los programas especializados de evaluación diagnóstica y estimación pronóstica dirigidos a pacientes en EAC requiere un enfoque sistemático basado en una revisión cuidadosa de la historia clínica, de los datos de neuroimagen estructural recientes y de los resultados de valoraciones clínicas que deben realizarse de forma repetida empleando escalas de medida validadas.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

El pronóstico en pacientes en EAC debe establecerse teniendo en cuenta los datos existentes en base a la mejor evidencia clínica disponible. A la hora de establecer un pronóstico es importante tener en cuenta: 1) qué predictores se emplean, 2) cual es el resultado de interés, 3) cual es la cronicidad en el momento en que se realiza la predicción (ej: 2 semanas, 3 meses, 60 meses), 4) cual es el momento temporal para el que se realiza la predicción de resultado (ej: 6, 12, 60 meses) y cuál es el grado de precisión asociado con nuestra predicción.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
La comunicación de aspectos relacionados con el diagnóstico y el pronóstico a familiares, cuidadores o a otros profesionales, debe realizarse de manera que se asegure que la información clínica proporcionada (incluyendo las características diagnósticas, indicadores pronósticos) es comprensible para ellos y debe incluir el grado de certeza con la que hacemos dichas afirmaciones de acuerdo al mejor grado de evidencia disponible.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

RECOMENDACIONES SENR

DIMENSIÓN III: PRONÓSTICO

¿Cuál es el pronóstico en términos de mortalidad, recuperación de la consciencia y funcionalidad de estos pacientes? ¿Qué variables predictoras deben tenerse en cuenta en cada uno de estos aspectos?

Recomendación 17 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- Desde la fase aguda, el pronóstico en pacientes en EAC, siempre debe establecerse teniendo en cuenta los datos existentes en la literatura en base a la mejor evidencia clínica disponible.

Recomendación 18 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- En la medida de lo posible, nuestra predicción debe acompañarse de un grado de precisión o certeza, de acuerdo a lo previamente publicado en las guías disponibles y teniendo en cuenta que a nivel individual los resultados pueden variar respecto a lo publicado en estudios grupales.

Recomendación 19 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La comunicación de aspectos relacionados con el pronóstico a familiares, cuidadores o a otros profesionales, debe realizarse de manera regular y de forma que se asegure que la información clínica proporcionada es comprensible para ellos.

Aspectos relevantes referentes al pronóstico en estos pacientes

Predictores

Recomendación 20 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Los predictores clínicos tradicionalmente asociados a un mejor pronóstico son la edad (mejor pronóstico cuanto menor edad del paciente en el momento de la lesión), la etiología (mejor pronóstico en los casos secundarios a un TCE frente al resto de etiologías) y la cronicidad (mayor posibilidad de recuperación cuanto menos se prolongue la alteración de la consciencia).

Recomendación 21 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La situación clínica, especialmente la puntuación de las escalas de valoración, la progresión en las puntuaciones a lo largo del tiempo, o la calidad y cantidad de respuestas objetivadas en dichas escalas (visuales, auditivas, motoras, comunicativas, etc.) son aspectos pronósticos de gran relevancia.

Recomendación 22 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Globalmente, los pacientes en EMC+ tienen un mejor pronóstico de recuperación que aquellos en EMC- y estos a su vez tie-

nen un pronóstico de recuperación mejor que aquellos en EV/SVSR. No obstante, debe tenerse en cuenta que, los pacientes en EAC pueden fluctuar entre las distintas categorías diagnósticas, especialmente en los periodos más agudos.

Recomendación 23 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.4/9)

- La información procedente de algunas exploraciones complementarias (extensión de la perfusión en SPECT, grado de metabolismo en PET, extensión y localización de lesiones en neuroimagen, patrón y reactividad en EEG, latencia e intensidad de potenciales evocados somatosensoriales, actividad en paradigmas activos/pasivos de fMRI/EEG, P300 y/o MMN), no sustituye la información clínica, pero puede ser útil para aumentar el grado de certeza con el que establecemos nuestro pronóstico.

Resultado de la predicción

Recomendación 24 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Aunque existen casos de recuperación tardía de la consciencia (>3 meses en casos no traumáticos y >12 meses en casos traumáticos), estos casos suelen estar asociados a un pronóstico de dependencia funcional de segunda persona prolongado.

Recomendación 25 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- El diagnóstico de EAC prolongado (>28 días) está asociado a una marcada discapacidad a largo plazo, por lo que los familiares de estos pacientes deben ser asesorados de forma precoz con el objetivo de:
 - Buscar recursos asistenciales y planificar la ubicación final del paciente, la necesidad de cuidadores y los cuidados necesarios a largo plazo que van a ser necesarios.
 - Cumplimentar los tramites médico-legales, relacionados con la toma de decisiones médicas.
 - Acceder a los diferentes beneficios sociales/fiscales que se asocian a la situación de discapacidad en su entorno.

Recomendación 26 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- La mortalidad a corto-medio-largo plazo es mayor en los pacientes en EV/SVSR que en aquellos en EMC (según los últimos estudios en torno al 40% versus 15%, respectivamente, a los 24 meses de la lesión inicial).

Recomendación 27 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- Dado que se han descrito numerosos casos de recuperación tras 3 meses en EV/SVSR en pacientes de origen no traumáticos y tras 12 meses en casos de origen post-traumático, el término "permanente" no debe ser empleado. Después de ese tiempo, debe emplearse el término "crónico" acompañado de la cronicidad o duración del proceso o el momento en que aconteció la lesión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sazbon L., Groswasser Z. Outcome in 134 patients with prolonged posttraumatic unawariness. Part 1: Parameters determining late recovery of consciousness. *J Neurosurg.* 1990;72(1):75-80, doi: 10.3171/jns.1990.72.1.0075.
2. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; The American Congress of Rehabilitation Medicine. *Neurology.* 2018;91(10):461-70, doi: 10.1212/WNL.0000000000005928.
3. Sarà M., Sacco S., Cipolla F., Onorati P., Scoppetta C., Albertini G., et al. An unexpected recovery from permanent vegetative state. *Brain Inj.* 2007;21(1):101-3, doi: 10.1080/02699050601151761.
4. Dhamapurkar SK., Rose A., Florschütz G., Wilson BA. The natural history of continuing improvement in an individual after a long period of impaired consciousness: The story of I.J. *Brain Inj.* 2016;30(2):230-6, doi: 10.3109/02699052.2015.1094132.
5. Faran S., Vatine JJ., Lazary A., Ohry A., Birbaumer N., Kotchoubey B. Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials [7]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.076554.
6. Childs NL., Mercer WN. Late Improvement in Consciousness after Post-Traumatic Vegetative State. *New England Journal of Medicine.* 1996;334(1):24-5, doi: 10.1056/nejm199601043340105.
7. McMillan TM., Herbert CM. Further recovery in a potential treatment withdrawal case 10 years after brain injury. *Brain Inj.* 2004, doi: 10.1080/02699050410001675915.
8. Sancisi E., Battistini A., Stefano C Di., Simoncini L., Simoncini L., Montagna P., et al. Late recovery from post-traumatic vegetative state. *Brain Inj.* 2009;23(2):163-6, doi: 10.1080/02699050802660446.
9. Illman NA., Crawford S. Late-recovery from "permanent" vegetative state in the context of severe traumatic brain injury: A case report exploring objective and subjective aspects of recovery and rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil.* 2018, doi: 10.1080/09602011.2017.1313167.
10. De Tanti A., Saviola D., Basagni B., Cavatorta S., Chiari M., Casalino S., et al. Recovery of consciousness after 7 years in vegetative state of non-traumatic origin: A single case study. *Brain Inj.* 2016, doi: 10.3109/02699052.2016.1147078.

11. Naro A., Calabrò RS., Pollicino P., Lombardo C., Bramanti P. Unexpected recovery from a vegetative state or misdiagnosis? Lesson learned from a case report. *NeuroRehabilitation*. 2017, doi: 10.3233/NRE-172160.
12. Scarpino M., Lolli F., Hakiki B., Atzori T., Lanzo G., Sterpu R., et al. Prognostic value of post-acute EEG in severe disorders of consciousness, using American Clinical Neurophysiology Society terminology. *Neurophysiologie Clinique*. 2019;49(4):317-27, doi: 10.1016/j.neucli.2019.07.001.
13. Gill TM. The central role of prognosis in clinical decision making. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;199-200, doi: 10.1001/jama.2011.1992.
14. Demertzi A., Ledoux D., Bruno MA., Vanhaudenhuyse A., Gosseries O., Sodu A., et al. Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: A European survey. *J Neurol*. 2011;258(6):1058-65, doi: 10.1007/s00415-010-5882-z.
15. Giacino JT., Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1997;12(4):36-51, doi: 10.1097/00001199-199708000-00005.
16. Katz DL., 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(C):73-88, doi: 10.1016/S0079-6123(09)17707-5.
17. Luauté J., Maucort-Boulch D., Tell L., Quelard F., Sarraf T., Iwaz J., et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75(3):246-52, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df.
18. Steppacher I., Kaps M., Kissler J. Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(6):401-8, doi: 10.1002/acn3.63.
19. Estraneo A., De Bellis F., Masotta O., Loreto V., Fiorenza S., Lo Sapio M., et al. Demographical and clinical indices for long-term evolution of patients in vegetative or in minimally conscious state. *Brain Inj*. 2019;33(13-14):1633-9, doi: 10.1080/02699052.2019.1658220.
20. PVS TM-STF on. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(22):1572-9, doi: 10.1056/nejm199406023302206.
21. Pape TLB., Tang C., Guernon A., Lundgren S., Blahnik M., Wei Y., et al. Predictive Value of the Disorders of Consciousness Scale (DOCS). *PM and R*. 2009;1(2):152-61, doi: 10.1016/j.pmrj.2008.11.002.

22. 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(3), doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.048.
23. Bagnato S., Minafra L., Bravatà V., Boccagni C., Sant'Angelo A., Castiglione A., et al. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism does not influence recovery from a post-traumatic vegetative state: A blinded retrospective multicentric study. *J Neurotrauma.* 2012;29(11):2050-9, doi: 10.1089/neu.2011.2184.
24. Arnaldi D., Terzaghi M., Cremascoli R., De Carli F., Maggioni G., Pistarini C., et al. The prognostic value of sleep patterns in disorders of consciousness in the sub-acute phase. *Clinical Neurophysiology.* 2016;127(2):1445-51, doi: 10.1016/j.clinph.2015.10.042.
25. Wang F., Di H., Hu X., Jing S., Thibaut A., Di Perri C., et al. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Med.* 2015, doi: 10.1186/s12916-015-0330-7.
26. Noé E., Olaya J., Colomer C., Moliner B., Ugart P., Rodríguez C., et al. Validez actual del diagnóstico de «estado vegetativo permanente»: estudio longitudinal en una muestra clínica de pacientes en estados alterados de conciencia. *Neurología.* 2019, doi: 10.1016/j.nrl.2017.04.004.
27. 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(3):239-45, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8cc.
28. Estraneo A., Moretta P., Loreto V., Lanzillo B., Cozzolino A., Saltalamacchia A., et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology.* 2013;80(5):464-70, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f31.
29. Estraneo A., Moretta P., Loreto V., Santoro L., Trojano L. Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: A case series. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(4):711-6, doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.004.
30. Portaccio E., Morrocchesi A., Romoli AM., Hakiki B., Taglioli MP., Lippi E., et al. Score on Coma Recovery Scale-Revised at admission predicts outcome at discharge in intensive rehabilitation after severe brain injury. *Brain Inj.* 2018;32(6):730-4, doi: 10.1080/02699052.2018.1440420.
31. Estraneo A., Fiorenza S., Magliacano A., Formisano R., Mattia D., Grippo A., et al. Multicenter prospective study on predictors of

- short-term outcome in disorders of consciousness. *Neurology*. 2020;95(11):e1488-99, doi: 10.1212/WNL.0000000000010254.
32. Noé E., Olaya J., Colomer C., Moliner B., Ugart P., Rodriguez C., et al. Current validity of diagnosis of permanent vegetative state: A longitudinal study in a sample of patients with altered states of consciousness. *Neurologia*. 2017, doi: 10.1016/j.nrl.2017.04.004.
 33. Whyte J., Katz D., Long D., DiPasquale MC., Polansky M., Kalmar K., 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):453-62, doi: 10.1016/j.apmr.2004.05.016.
 34. Lee HY., Park JH., Kim AR., Park M., Kim TW. Neurobehavioral recovery in patients who emerged from prolonged disorder of consciousness: A retrospective study. *BMC Neurol*. 2020;20(1), doi: 10.1186/s12883-020-01758-5.
 35. Chen WG., Li R., Zhang Y., Hao JH., Du JB., Guo AS., et al. Recovery from prolonged disorders of consciousness: A dual-center prospective cohort study in China. *World J Clin Cases*. 2020;8(12):2520-9, doi: 10.12998/wjcc.v8.i12.2520.
 36. 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, doi: 10.3109/02699050903373493.
 37. Sarà M., Pistoia F., Pasqualetti P., Sebastiano F., Onorati P., Rossini PM. Functional isolation within the cerebral cortex in the vegetative state: A nonlinear method to predict clinical outcomes. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(1):35-42, doi: 10.1177/1545968310378508.
 38. Lucca LF., Lofaro D., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Cortese MD., et al. Outcome prediction in disorders of consciousness: The role of coma recovery scale revised. *BMC Neurol*. 2019;19(1), doi: 10.1186/s12883-019-1293-7.
 39. Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A., Fingelkurts AA., Fingelkurts AA., Galardi G. Longitudinal Assessment of Clinical Signs of Recovery in Patients with Unresponsive Wakefulness Syndrome after Traumatic or Nontraumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(2):535-9, doi: 10.1089/neu.2016.4418.
 40. Aidinoff E., Elkayam K., Oximithy A., Groswasser Z., Gelernter I., Catz A. Consciousness recovery after various periods in vegetative state. *Brain Inj*. 2020;34(9):1253-6, doi: 10.1080/02699052.2020.1800093.
 41. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Practice guideline update recommendations summary:

Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91(10):450-60, doi: 10.1212/wnl.0000000000005926.

42. Martens G., Bodien Y., Sheau K., Christoforou A., Giacino JT. Which behaviours are first to emerge during recovery of consciousness after severe brain injury? *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(4):263-9, doi: 10.1016/j.rehab.2019.10.004.
43. Bai Y., Xia X., Wang Y., Feng Z., Xiong Q., Le K., et al. A prediction model of clinical outcomes in prolonged disorders of consciousness: A prospective cohort study. *s. f.*
44. Noé E., Ferri J., Olaya J., Navarro MD., O'valle M., Colomer C., et al. When, how, and to what extent are individuals with unresponsive wakefulness syndrome able to progress? *Neurobehavioral progress. Brain Sci*. 2021, doi: 10.3390/brainsci11010126.
45. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018, doi: 10.1016/j.apmr.2018.07.001.
46. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741-56, doi: 10.1111/ene.14151.
47. 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(4):521-5, doi: 10.1016/j.apmr.2007.01.013.
48. Estraneo A., Moretta P., Cardinale V., De Tanti A., Gatta G., Giacino JT., et al. A multicentre study of intentional behavioural responses measured using the Coma Recovery Scale-Revised in patients with minimally conscious state. *Clin Rehabil*. 2015;29(8):803-8, doi: 10.1177/0269215514556002.
49. Wannez S., Gosseries O., Azzolini D., Martial C., Cassol H., Aubinet C., et al. Prevalence of coma-recovery scale-revised signs of consciousness in patients in minimally conscious state. *Neuropsychol Rehabil*. 2018;28(8):1350-9, doi: 10.1080/09602011.2017.1310656.
50. Bareham CA., Allanson J., Roberts N., Hutchinson PJA., Pickard JD., Menon DK., et al. Longitudinal bedside assessments of brain networks in disorders of consciousness: Case reports from the field. *Front Neurol*. 2018;9(AUG), doi: 10.3389/fneur.2018.00676.
51. Estraneo A., Moretta P., Loreto V., Lanzillo B., Cozzolino A., Saltalamacchia A., et al. Predictors of recovery of responsiveness

in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology*. 2013;80(5):464-70, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f31.

52. Boltzmann M., Schmidt SB., Gutenbrunner C., Krauss JK., Höglinger GU., Rollnik JD. One-year outcome of brain injured patients undergoing early neurological rehabilitation: a prospective observational study. *BMC Neurology* 2022 22:1. 2022;22(1):1-9, doi: 10.1186/S12883-022-02549-W.
53. Stineman MG., Ross RN., Fiedler R., Granger C V., Maislin G. Staging functional independence validity and applications. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(1):38-45, doi: 10.1053/apmr.2003.50060.
54. Nakase-Richardson R., Whyte J., Giacino JT., Pavawalla S., Barnett SD., Yablon SA., et al. Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the NIDRR TBI model systems programs. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):59-65, doi: 10.1089/neu.2011.1829.
55. Whyte J., Nakase-Richardson R., Hammond FM., McNamee S., Giacino JT., Kalmar K., et al. Functional outcomes in traumatic disorders of consciousness: 5-year outcomes from the National Institute on Disability and Rehabilitation Research traumatic brain injury model systems. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1855-60, doi: 10.1016/j.apmr.2012.10.041.
56. Hammond FM., Giacino JT., Nakase Richardson R., Sherer M., Zafonte RD., Whyte J., et al. Disorders of consciousness due to traumatic brain injury: Functional status ten years post-injury. *J Neurotrauma*. 2019;36(7):1136-46, doi: 10.1089/neu.2018.5954.
57. Olaya J., Noé E., Navarro MD., O'Valle M., Colomer C., Moliner B., et al. When, How, and to What Extent Are Individuals with Unresponsive Wakefulness Syndrome Able to Progress? Functional Independence. *Brain Sci*. 2020;10(12):990, doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci10120990>.
58. Shah S., Vanclay F., Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-9, doi: 10.1016/0895-4356(89)90065-6.
59. Whyte J., Nakase-Richardson R. Disorders of consciousness: Outcomes, comorbidities, and care needs. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013, doi: 10.1016/j.apmr.2013.07.003.
60. Estraneo A., Loreto V., Masotta O., Pascarella A., Trojano L. Do Medical Complications Impact Long-Term Outcomes in Prolonged Disorders of Consciousness? *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(12):2523-2531.e3, doi: 10.1016/j.apmr.2018.04.024.
61. Faugeras F., Rohaut B., Valente M., Sitt J., Demeret S., Bolgert F., et al. Survival and consciousness recovery are better in the

minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj.* 2018;32(1):72-7, doi: 10.1080/02699052.2017.1364421.

62. Lopez-Rolon A., Vogler J., Howell K., Shock J., Czermak S., Heck S., et al. Severe disorders of consciousness after acquired brain injury: A single-centre long-term follow-up study. *NeuroRehabilitation.* 2017;40(4):509-17, doi: 10.3233/NRE-171438.
63. Pistoia F., Sacco S., Franceschini M., Sarà M., Pistarini C., Cazzulani B., et al. Comorbidities: A key issue in patients with disorders of consciousness. *J Neurotrauma.* 2015, doi: 10.1089/neu.2014.3659.
64. Pagani M., Leonardi M., Covelli V., Giovannetti AM., Sattin D. Risk factors for mortality in 600 patients in vegetative and minimally conscious states. *J Neurol.* 2014;261(6):1144-52, doi: 10.1007/s00415-014-7309-8.
65. Estraneo A., De Bellis F., Masotta O., Loreto V., Fiorenza S., Lo Sapio M., et al. Demographical and clinical indices for long-term evolution of patients in vegetative or in minimally conscious state. *Brain Inj.* 2019, doi: 10.1080/02699052.2019.1658220.
66. Turgeon AF., Lauzier F., Simard JF., Scales DC., Burns KEA., Moore L., et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: A Canadian multicentre cohort study. *Cmaj.* 2011;183(14):1581-8, doi: 10.1503/cmaj.101786.
67. Aidinoff E., Groswasser Z., Bierman U., Gelernter I., Catz A., Gur-Pollack R. Vegetative state outcomes improved over the last two decades. *Brain Inj.* 2018;32(3):297-302, doi: 10.1080/02699052.2017.1418535.
68. Giacino JT., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(12):2020-9, doi: 10.1016/j.apmr.2004.02.033.
69. Liu Y., Kang XG., Gao Q., Liu Y., Song CG., Shi XJ., et al. Long-Term Outcomes among Patients with Prolonged Disorders of Consciousness. *Brain Sciences* 2023, Vol 13, Page 194. 2023;13(2):194, doi: 10.3390/BRAINSKI13020194.
70. Nekrasova J., Kanarskii M., Borisov I., Pradhan P., Shunenkov D., Vorobiev A., et al. One-Year Demographical and Clinical Indices of Patients with Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci.* 2021;11(5), doi: 10.3390/BRAINSKI11050651.
71. Estraneo A., Moretta P., Loreto V., Lanzillo B., Cozzolino A., Saltalamacchia A., et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology.* 2013;80(5):464-70, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f31.

72. 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, doi: 10.1016/j.clinph.2009.11.008.
73. Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A., Prestandrea C., Mazzilli R., Galardi G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(5):959-66, doi: 10.1016/j.clinph.2014.08.005.
74. Kotchoubey B., Pavlov YG. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Relationship Between Brain Data and the Outcome in Disorders of Consciousness. *Front Neurol.* 2018;9:315, doi: 10.3389/fneur.2018.00315.
75. Nekrasova J., Kanarskii M., Borisov I., Pradhan P., Roshka S., Musatov D., et al. Two-year outcomes of patients with prolonged disorders of consciousness: a prospective cohort study in Russian Federation. *Ann Palliat Med.* 2022;11(10):3160-70, doi: 10.21037/apm-22-403.
76. Mark NM., Rayner SG., Lee NJ., Curtis JR. Global variability in withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1572-85, doi: 10.1007/s00134-015-3810-5.
77. Moselli NM., Debernardi F., Piovano F. Forgoing life sustaining treatments: differences and similarities between North America and Europe. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(10):1177-86, doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01150.x.
78. Kang J., Zhong Y., Chen G., Huang L., Tang Y., Ye W., et al. Development and Validation of a Website to Guide Decision-Making for Disorders of Consciousness. *Front Aging Neurosci.* 2022;14, doi: 10.3389/fnagi.2022.934283.
79. Estraneo A., Magliacano A., Fiorenza S., Formisano R., Grippo A., Angelakis E., et al. Risk factors for 2-year mortality in patients with prolonged disorders of consciousness: An international multicentre study. *Eur J Neurol.* 2022;29(2):390-9, doi: 10.1111/ENE.15143.

3.4. DIMENSIÓN IV: INTERVENCIONES TERAPEÚTICAS

¿Cuáles son y que grado de evidencia tienen las principales **intervenciones terapéuticas** que actualmente pueden emplearse en el tratamiento de estos pacientes?

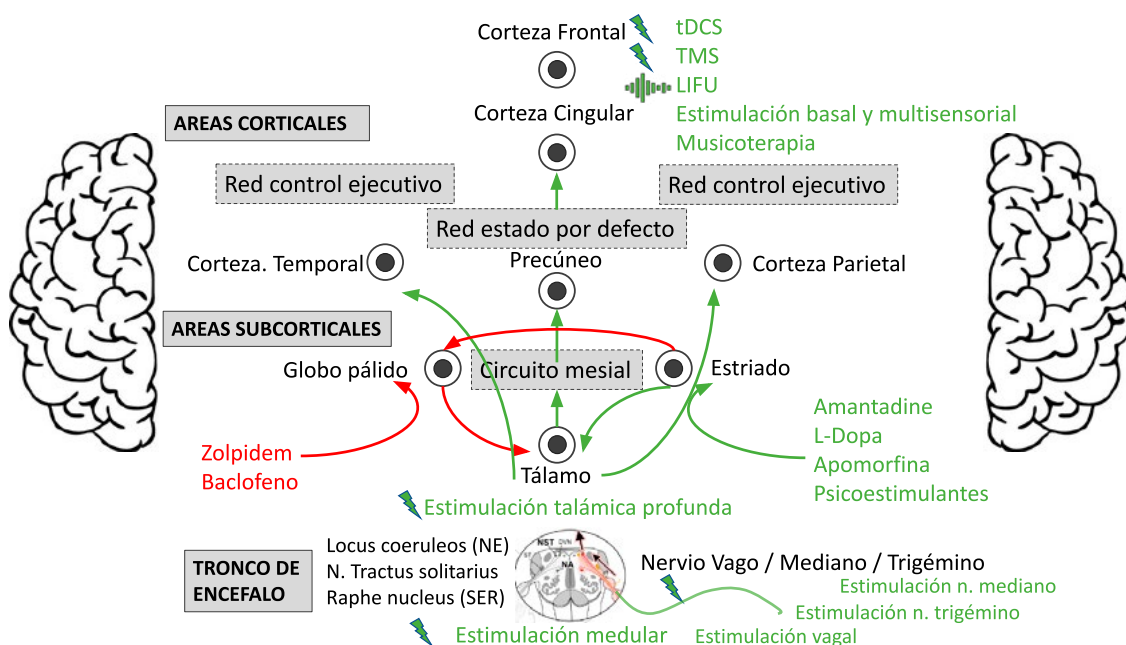
INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la etiqueta diagnóstica “*alteración de la consciencia*” ha tenido y tiene una tremenda connotación pronóstica negativa. Como ya reflejamos en la justificación del presente trabajo, desde la descripción en 1972 del “*estado vegetativo*” por Bryan Jennet y Jeff Plum¹, hasta bien entrado este siglo, la visión clínica de estos pacientes la consciencia ha sido tradicionalmente concebida, incluso en las disciplinas médicas, como una entidad categórica o unitaria, de forma que estos pacientes podían ser dicotomizados en función de la ausencia de signos clínicos observables de interacción con el entorno, como “**conscientes versus vegetativos**”. Probablemente tal decisión ha supuesto una limitación en el esfuerzo terapéutico y en la prestación de recursos de atención, que hace de este diagnóstico una especie de “**profecía autocumplida**” en términos pronósticos, con las connotaciones clínicas y éticas que esta decisión acarrea². Aun hoy en día, en la mayoría de ocasiones, el diagnóstico de alguna de las entidades clínicas incluidas bajo el epígrafe “*estado alterado de la consciencia*” conlleva grandes diferencias en aspectos vinculados al manejo clínico, como la intensidad de cuidados o el acceso a recursos terapéuticos, y otras decisiones de mayor impacto moral como las actitudes respecto al final de la vida, entre otros.

Los recientes avances en las técnicas de valoración de la actividad cerebral “*in vivo*” y el desarrollo de nuevos modelos de análisis de señal y manejo de datos, está permitiendo que nuestro conocimiento sobre las bases neurobiológicas de estos estados mejore sustancialmente y en consecuencia se abran nuevas perspectivas para el tratamiento de estos enfermos³. Lejos de la visión nihilista que ha dominado el abanico terapéutico de estos estados durante décadas, hoy en día disponemos de un notable arsenal terapéutico con eficacia aun limitada pero evidente⁴ (**Figura 8**). La gravedad de estas situaciones clínicas, y el efecto tan limitado que muchos de estos fármacos y técnicas acarrea, hace necesario que el profesional conozca sus beneficios, inconvenientes e indicaciones siempre teniendo en cuenta que la salvaguarda de las expectativas de los familiares debe primar en cualquiera de nuestras actuaciones.

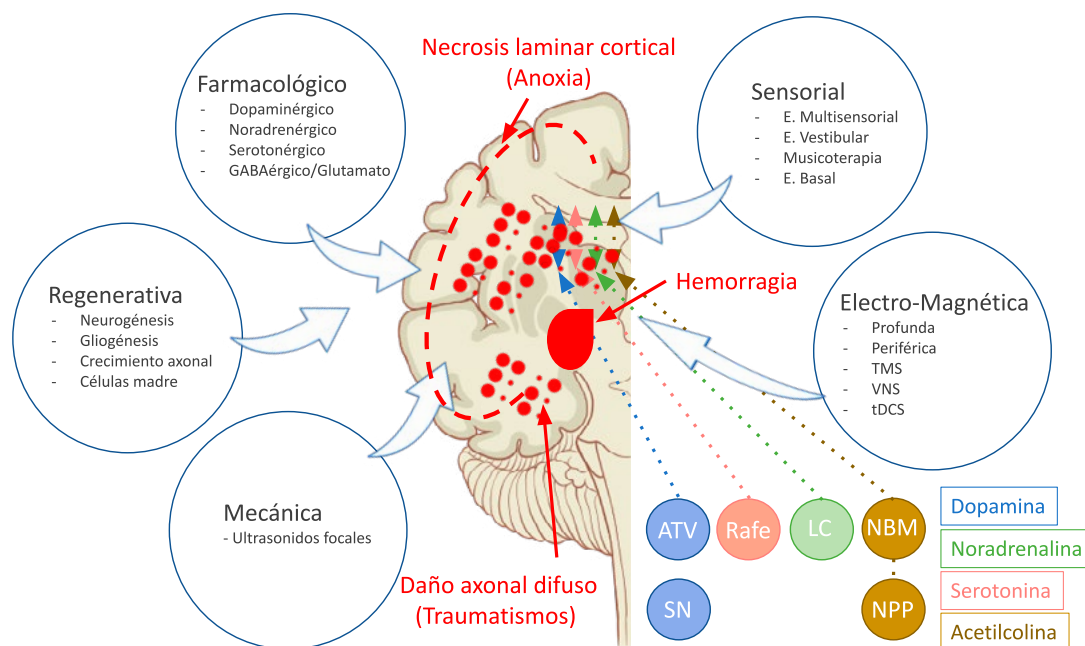
Una vez transcurrida la fase aguda en la que deben detectarse y tratarse todas aquellas posibles causas tratables que puedan condicionar estos estados (intoxicaciones, alteraciones metabólicas, en-

Figura 8. Principales intervenciones terapéuticas en pacientes en estado alterado de consciencia. En rojo se muestran efectos inhibidores mientras que en verde efectos activadores.



LIFU: Low-intensity focused ultrasound. **NA:** Noradrenalina. **SER:** Serotonina. **tDCS:** Transcranial direct current stimulation. **TMS:** Transcranial magnetic stimulation. **VNS:** Vagus nerve stimulation.

Figura 9: Principales intervenciones terapéuticas en pacientes en EAC.



ATV: Área Tegmental Ventral. **LC:** Locus Coeruleus. **NBM:** Núcleo basal de Meynert. **NPP:** Núcleo Pedúnculo-Pontino. **SN:** Sustancia Negra. **tDCS:** Transcranial direct current stimulation. **TMS:** Transcranial magnetic stimulation. **VNS:** Vagus Nerve Stimulation.

docrinas, vasculares, infecciosas, etc.) y emplearse las medidas neuroprotectoras necesarias para mejorar la perfusión-oxigenación del tejido cerebral no dañado, el principal objetivo del tratamiento de estos pacientes es restaurar la conectividad cortico-tálamo-cortical perdida. Dentro de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas empleadas, la mayoría de las investigaciones se han centrado en la modulación de los sistemas dopaminérgicos, glutaminérgicos y gabaérgica (**Figura 9**).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Amantadina

Amantadina **aumenta la disponibilidad de dopamina** en el estriado reduciendo su recaptación a nivel presináptico y a su vez incrementa el número de receptores dopaminérgicos postsinápticos. Además, se ha descrito un efecto inhibitorio sobre los receptores AMPA glutamatergicos, lo que apoyaría su efecto beneficioso, sobre todo en fases tempranas, al contener la cascada excitotóxica. Hasta la fecha este ha sido el único fármaco que ha demostrado cierta eficacia con el mayor grado de evidencia científica de todos los ensayados, si bien su eficacia se limita exclusivamente a pacientes en estado alterado de la consciencia de origen traumático⁵. La amantadina tiene una larga trayectoria como "activador" en la literatura médica y ha demostrado su beneficio en términos de reducción de la mortalidad e incremento de la funcionalidad en pacientes con traumatismo graves⁶. Desde principios de los años 90, varios casos únicos demostraron su eficacia y seguridad en pacientes en estado alterado de la consciencia. En la serie de casos de Whyte y cols. en 2005 la administración de amantadina parecía mejorar la evolución clínica de estos pacientes con algunos resultados contradictorios a la espera de resolverse en futuros estudios controlados⁷. Finalmente, en 2012 Giacino y cols., publicaron los resultados de un **ensayo clínico randomizado** empleando Amantadina (100mg/semana hasta 200 mg/2 veces al día durante 4 semanas) en 184 pacientes que habían sufrido un TCE⁵. El grupo que recibió Amantadina se recuperó más rápido que el grupo control medido a través de escalas de funcionalidad, sin embargo, el beneficio desapareció dos semanas después del periodo de lavado. Dos ensayos posteriores en estos últimos años han corroborado el efecto beneficioso en pacientes traumáticos en fase aguda (durante ingreso en UCI)^{8,9}. En lesiones de origen no traumático distintos autores han demostrado su eficacia en casos únicos o series de casos tanto de origen hemorrágico^{10,11}, como anóxico¹²⁻¹⁴ con las limitaciones metodológicas que ello conlleva. Parece que el efecto de este fármaco puede tener que ver con la modulación de las bandas de frecuencia alfa probablemente en las redes fronto-temporo-parietales y sensitivo-motoras en base a la activación directa estriato-talámica, tal y como han demostrado algunos estudios de neuroimagen^{12,15} (**Figura 8**). En base a estos estudios la Guía práctica americana del 2018 para pacientes con estos

estados **recomienda el uso de Amantadina para pacientes SVSR/EMC de origen traumático entre la 4-16 semana tras la lesión**¹⁶. Amantadina está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, insuficiencia cardíaca grave descompensada, bloqueo AV grado II y III, bradicardia marcada, arritmias ventriculares graves, Q-T largo, miocardiopatías y miocarditis. Dado que es un fármaco activador puede provocar agitación e insomnio. Entre sus efectos secundarios destaca la posible aparición de náuseas y/o vómitos; el incremento o aparición de crisis disinérgicas; el aumento del tono que puede ser especialmente relevante en esta población y el aumento de enzimas hepáticas. Especialmente relevante puede ser la aparición o recidiva de crisis epilépticas que a menudo contraindica (en caso de epilepsia no controlada) o limita su uso (en caso de epilepsia controlada) iniciar escalada lenta y no superar 200mg/día).

Zolpidem

El Zolpidem es un hipnótico conocido por inducir un **efecto para-dójico transitorio** consistente en una mejoría en el nivel de alerta en casos aislados de pacientes con estados alterados de la consciencia tanto de causa traumática como no traumática. Zolpidem pertenece al grupo de las imidazopiridinas y actúa como agonista del componente omega 1 que compone la subunidad alfa 1 del receptor de ácido gamma aminobutírico (GABA-A). Aunque el efecto beneficioso de esta población no está del todo claro, parece que este fármaco es capaz de reducir la actividad inhibitoria del globo pálido, lo que provocaría de acuerdo al modelo del circuito mesial, una liberación de la actividad de las neuronas talámicas y en consecuencia de la actividad tálamo-cortico-talámica. En consonancia con esta hipótesis, los estudios más recientes que empleando pruebas funcionales (EEG, fMRI y PET) han identificado un aumento de la actividad cerebral especialmente en las regiones prefrontales¹⁷.

Tras el hallazgo casual de este efecto por Clauss y cols. en el año 2000¹⁸, varios autores han replicado este efecto beneficioso en muestras limitadas de pacientes^{19,20}. Debe también tenerse en cuenta que también existen varias series de casos con resultados negativos^{21,22}. Las series más amplias corresponden a las de White y cols. en 2009 y 2014 con una **tasa de respondedores tras una dosis de 10mg del fármaco de entre el 6.7% (1/15) y el 4.8% (4/84)**, incluyendo pacientes en EV/SVSR o EMC de cualquier etiología^{17,23}. En consonancia con estos porcentajes, recientemente, se ha descrito un porcentaje de respondedores del 6.3% en una muestra retrospectiva de 146 pacientes sometidos a un programa de neurorrehabilitación²⁴. El grupo belga del Coma Science Group notificó en 2013 hasta un 20% (12/60) de respondedores, entendidos como pacientes con cualquier mejoría en la CRS-R tras la administración del fármaco, si bien el diagnóstico clínico solo varió en tan solo uno de los respondedores²⁵.

A pesar del bajo porcentaje de pacientes respondedores este fármaco debería ser una **opción terapéutica a considerar** en esta población considerando el riesgo-beneficio de su administración. Hasta la fecha no existe ninguna característica clínica o biomarcador que pueda servir de predictor de respuesta y debe tenerse en cuenta que, aunque **los cambios en la CRS-R pueden alcanzar hasta cinco puntos, los cambios de estado clínico suelen ser más infrecuentes.**

A efectos de administración, la dosis de inicio suele ser de 10 mg con un pico de dosis a la hora y una vida media de cuatro horas. En caso de apreciar beneficio la dosis puede aumentarse a lo largo del día, evitando dosis cercanas al descanso nocturno para evitar la hiperestimulación que dificulte la conciliación del sueño. En caso de ausencia de respuesta puede plantearse un segundo ensayo con una dosis más elevada antes de descartar finalmente su uso. En aquellos pacientes respondedores parece que su efecto es perdurable en el tiempo habiéndose descrito beneficios persistentes incluso años después de la primera administración.

Estimulantes

Algunos autores han demostrado la eficacia de los estimulantes puros en casos aislados y series de casos de pacientes en estado alterado de la consciencia. Metilfenidato y D-anfetamina **inhiben la recaptación de noradrenalina y dopamina** en el espacio sináptico y esta última inhibe además la recaptación vesicular de noradrenalina en el botón presináptico aumentando la disponibilidad de la misma y favoreciendo por tanto el efecto modulador de estos dos neurotransmisores sobre las redes atencionales en las que participan. Ambos fármacos han sido empleados en pacientes con daño cerebral de diferente gravedad con el objetivo de mejorar la recuperación, especialmente del funcionamiento cognitivo, en base a la experiencia en el tratamiento de pacientes con trastorno por déficit de atención²⁶.

La experiencia con **D-anfetamina** es bastante más limitada que con metilfenidato probablemente por el perfil de seguridad de este último en esta población. Aun así, debe tenerse en cuenta que estos fármacos están contraindicados en pacientes con antecedentes de glaucoma, feocromocitoma y deben prescribirse con cautela en pacientes con hipertiroidismo y trastornos cardiovasculares graves. En caso de administración deben vigilarse la frecuencia cardíaca y tensión arterial de estos pacientes y evitarlos ante la presencia de crisis disinérgicas que podrían agravarse. Las dosis habitualmente empleadas suelen ser similares a las empleadas en el trastorno por déficit de atención si bien debe tenerse en cuenta que las fórmulas de liberación retardada pueden tener dificultades de administración por la sonda de gastrostomía e incluso obstrucción de la misma. Hornstein y cols. en su serie de casos demostraron un beneficio parcial medida con la Glasgow Outcome Scale en dos de tres pacientes tratados con D-anfetamina²⁷. Woorzniak y cols.²⁸ fueron los primeros en demostrar el **beneficio de**

metilfenidato en el proceso de recuperación de dos pacientes con alteración de la consciencia uno de ellos de causa traumática y otro de causa hemorrágica. Otros grupos de trabajo han demostrado la eficacia de metilfenidato a la hora de recortar el tiempo de ingreso en UCI y hospitalización²⁹. Reynolds y cols¹³ han descrito recientemente su experiencia en ocho de 588 casos de alteración de la consciencia tras parada cardíaca tratados con metilfenidato y buena evidencia de recuperación. En la misma línea, en la serie de 585 pacientes en coma tras parada cardíaca de Steinberg y cols., la administración de algún neuroestimulante (metilfenidato: n=7, amantadina: n=36 y modafinilo: n=4) demostró ser un predictor de buena evolución³⁰. Sin embargo, en un estudio descriptivo de uso clínico habitual, Herrold y cols. no han conseguido encontrar una relación directa entre el uso de uno o varios neuroestimulantes, incluyendo metilfenidato en 77 de 115 pacientes en estado alterado de la consciencia, y la mejoría clínica durante el año posterior a sufrir un daño cerebral³¹. La serie de Martin y White de 2007 no pudo demostrar resultados concluyentes en pacientes crónicos y desde entonces el uso de metilfenidato en estos pacientes en fase crónica ha decaído significativamente³². Finalmente, modafinilo se ha empleado fundamentalmente como fármaco activador en fase aguda, durante estancia en UCI con resultados positivos, aunque la valoración realizada en muchos de los casos publicados haya sido cualitativa³³⁻³⁶. En una serie retrospectiva de 24 casos en estado alterado de la consciencia publicada recientemente, el uso de **modafinilo** pareció ser eficaz, sobre todo en aquellos pacientes de etiología traumática, pero aún son necesarios más estudios para evaluar la eficacia real de este fármaco en ensayos controlados³⁶.

Ante la ausencia de ensayos clínicos que demuestren en base a medicina basada en evidencia la eficacia de esta intervención, parece que en general el uso de estimulantes podría ser una opción a considerar en **aquellos casos con escasa respuesta a amantadina y zolpidem** o en aquellos pacientes en los que este contraindicado su uso.

L-dopa, agonistas dopaminérgicos y apomorfina

La dopamina juega un importante papel en el funcionamiento atencional en condiciones de salud y de enfermedad. En el caso de los traumatismos, por ejemplo, durante las primeras horas se produce un descenso del nivel de dopamina que se relaciona con las alteraciones del nivel de consciencia y los déficits cognitivos residuales³⁷. Durante esta fase se ha hipotetizado que **los fármacos dopaminérgicos actuarían facilitando la liberación o bloqueando la recaptación de dopamina, estimulando el SARA y mejorando así el nivel de alerta y la atención**³⁸.

La levodopa actúa a nivel presináptico como precursora de la dopamina. Varias series de casos han demostrado el efecto beneficio-

so a los pocos días de la administración de **L-dopa** en estos estados, tanto en pacientes en EV/SVSR como en aquellos en EMC, en términos de mayor respuesta de interacción alcanzando incluso en algún caso respuesta a órdenes³⁹⁻⁴². Passler y cols.⁴³ publicaron un estudio retrospectivo demostrando el beneficio de **bromocriptina**, un agonista dopaminérgico D2, en cinco pacientes en EV/SVSR de origen postraumático. Unos años más tarde Patrick y cols. publicaron resultados satisfactorios en un ensayo clínico con **Pramipexol** en cuatro pacientes de edad pediátrica⁴⁴. Recientemente se han descrito dos casos con buena respuesta a **rotigotina**, lo que debe interpretarse con las limitaciones previas ya expuestas⁴⁵.

Con **apomorfina subcutánea**, un agonista D2 no selectivo, se han descrito hasta la fecha dos series de casos abarcando un total de ocho pacientes con resultados muy prometedores, incluso entre pacientes que no habían respondido previamente a otros agonistas dopaminérgicos (12-16h/día de infusión hasta un total de 8mg/h en dosis crecientes)⁴⁶. La potencia de apomorfina como agonista directo frente al efecto del resto de fármacos que actúan aumentando la disponibilidad de dopamina endógena podrían justificar este efecto diferencial. En la actualidad existe un ensayo clínico en marcha que podrá aportar una mayor evidencia sobre el uso de este fármaco en esta población⁴⁷.

Aunque el poder estadístico que apoye el uso de estos fármacos en esta población es bajo debido a la ausencia de estudios controlados, probablemente este conjunto de fármacos sea una buena **opción terapéutica en aquellos pacientes con lesiones de predominio las vías dopaminérgicas** (nigroestriatal, mesocortical o mesolímbica) y muestran predominantemente signos de parkinsonismo asociado. Obviamente el inicio debe hacer con fármacos orales y solo si no existe respuesta a otras intervenciones podría plantearse la opción de un ensayo con apomorfina subcutánea en aquellos centros con experiencia en el uso de estos dispositivos.

Baclofeno

Baclofeno es un **agonista de los receptores GABAB** empleado habitualmente para el tratamiento de la espasticidad severa. Aunque su posible mecanismo de acción no está del todo claro (efecto GABA a nivel central, efecto modulador a nivel espinal, efecto regulador del ritmo sueño-vigilia, etc.), la administración de este fármaco de forma intratecal ha demostrado su utilidad como estimulador del nivel de consciencia en algunos estudios no controlados o casos únicos⁴⁸⁻⁵⁰. La serie de casos más amplia publicada hasta el momento ha demostrado la eficacia de la **infusión intratecal de baclofeno** en 43 pacientes seguidos a largo plazo⁵¹. En el control a 10 años, al menos la mitad de esta muestra había alcanzado la mayor puntuación posible en la CRS-R. Una revisión reciente de ocho estudios publicados hasta 2020,

incluyendo un total de 63 pacientes con cronicidades de entre 2 meses a varios años y tratados con dosis entre 50-650 ug/d confirmó los beneficios observados, con las limitaciones derivadas de la ausencia de estudios controlados⁵². Parece que esta opción terapéutica podría tener este beneficio añadido y sería una estrategia a considerar sobre todo en **aquellos pacientes con espasticidad grave y mala respuesta a tratamiento oral**.

Otros fármacos

Otros fármacos que han demostrado su eficacia en casos aislados, con todas las limitaciones metodológicas que ello conlleva han sido entre otros: **midazolam** (agonista de los receptores de las benzodiazepinas) en un paciente en EMC⁵³; **ziconotide** (analgésico atípico y bloqueante atípico de los canales de calcio) en un paciente en EV/SVSR, respectivamente⁵⁴. Estos hallazgos deben ser confirmados por estudios controlados randomizados.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA

Estimulación transcraneal por corriente directa

La estimulación transcraneal por corriente directa (del inglés: “*transcranial direct current stimulation o tDCS*”) aplica una corriente constante de baja intensidad (0.5-2 mA) que puede atravesar el cuero cabelludo y el cráneo y generar cambios en el potencial de membrana de las neuronas activando los circuitos o redes en las que participan. La tDCS es la única de las técnicas de estimulación no invasiva que ha mostrado mejoras significativas en estudios controlados aleatorizados, especialmente en pacientes en EMC. Thibaut y cols. han publicado recientemente el efecto beneficioso de la **tDCS sobre el cortex dorsolateral** prefrontal izquierdo empleando una corriente de 2mA en una sesión de 20 minutos en una muestra de 55 pacientes (incluyendo tanto pacientes agudos como crónicos). Estos autores demostraron mejoras significativas en la CRS-R en el 43% de los pacientes en EMC⁵⁵. En este mismo estudio, no se observaron mejorías clínicas en los pacientes en EV/SVSR ni se describieron efectos adversos. La misma autora publicó resultados igual de satisfactorias aumentando a cinco días el número sesiones en 16 pacientes en EMC de diferentes cronicidades. La mayoría de pacientes presentó respuestas positivas demoradas y sostenidas en el tiempo⁵⁶. Angelakis y cols. ha descrito beneficios similares, restringido a pacientes en EMC, con 5 sesiones de estimulación sobre el córtex prefrontal dorsolateral o el área sensitivo-motora⁵⁷. Los cambios clínicos descritos se han acompañado en diversas series de mejorías neurofisiológicas, tanto en el patrón de EEG tras cinco sesiones⁵⁸, como en la P300 tras 20 sesiones⁵⁹. Finalmente, acaba de ser recientemente publicado un ensayo multicéntrico incluyendo la mayor serie de pacientes descrita hasta la fecha demostrando eficacia limitada a aquellos pacientes en EMC frente a aquellos en EV/SVSR y en pacientes de

etiología traumática frente a aquellos de etiología no traumática. La mayor parte de las revisiones publicadas en estos últimos años confirman este efecto selectivo de la tDCS⁶⁰⁻⁶². Al cierre de la presente guía el grupo de especial interés en EAC de la IBIA acaba de publicar sus resultados de un ensayo multicéntrico demostrando una vez más el beneficio de esta técnica en pacientes en EMC tras un TCE⁶³. En general en base a estos estudios parece claro que, aunque algunos cambios neurofisiológicos puedan ser detectados después de las primeras sesiones, los cambios clínicos persistentes pueden requerir una aplicación continuada de la técnica (al menos 20 sesiones según algunos estudios)⁶⁴. Además, debe tenerse en cuenta que los efectos beneficiosos de esta herramienta en la mayoría de los estudios se limitan a la recuperación de determinados signos de consciencia mientras que los cambios de estado pueden ser transitorios o excepcionales.

En comparación con el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), la aplicación de la tDCS sobre otras áreas cerebrales como el precuneo y el córtex orbitofrontal ha mostrado resultados menos significativos^{65,66}. El CPFDL podría inducir una mayor conectividad entre el córtex prefrontal y el tálamo debido a sus conexiones con el núcleo estriado y su participación en el circuito mesial (**Figura 8**). En este sentido, parece claro que el beneficio de esta técnica parece estar ligado a la preservación de la suficiente actividad cortical como para que pueda restituirse la funcionalidad de los sistemas cortico-subcorticales implicados en el mantenimiento de la consciencia. Esto podría explicar la ausencia de respuesta en pacientes en EV/SVSR observada por varios autores^{55,57,59}. En este sentido, los estudios de neuroimagen sugieren que las mejoras clínicas tras **la aplicación de la tDCS se asocian a una preservación parcial estructural y funcional de las áreas estimuladas** (CPFDL) y otras regiones cerebrales críticas para la recuperación de la consciencia como son el precuneo y el tálamo^{64,67,68}. En definitiva, a tenor de los resultados de los diversos estudios analizados es posible afirmar que la tDCS se ha convertido en una herramienta terapéutica segura y de bajo coste para esta población e incluso se han publicado ya estudios de administración de esta herramienta a domicilio⁶⁹.

Estimulación magnética transcraneal

La **estimulación magnética transcraneal** (del inglés, “*transcranial magnetic stimulation* o TMS”) es una técnica no invasiva que aplica pulsos electromagnéticos para modular la excitabilidad cortical. La TMS repetitiva (rTMS) es inducir cambios duraderos en la actividad cerebral e influye en la plasticidad cerebral y en la reorganización cortical⁷⁰. Existen dos tipos de protocolos de rTMS usados hasta la fecha. El protocolo convencional hace referencia a la aplicación de pulsos únicos repetidos regularmente a una frecuencia alta (> 1Hz) o baja (< 1Hz). La EMT de alta frecuencia aumenta el flujo sanguíneo en el área estimulada incrementando la actividad cerebral (estimulación neuronal), mientras que la de baja frecuencia disminuye la actividad cerebral (inhibición

neuronal). Es importante considerar, no obstante, que los efectos generados no se limitan al área estimulada, sino que pueden producirse cambios en zonas interconectadas distantes en el cerebro.

Hasta la fecha existen diferentes estudios con gran variabilidad de resultados en función tanto de la técnica en sí (frecuencia empleada, número de sesiones, tiempo de sesión, zona de estimulación) o las características de la muestra (diagnóstico clínico, etiología, cronicidad, etc.). Respecto a la zona de estimulación, varios estudios no han sido capaces de demostrar cambios clínicos significativos **cuando la TMS se ha aplicado sobre corteza motora primaria (M1)**. Cincotta y cols. no lograron encontrar beneficios en un ensayo controlado doble-ciego en 11 pacientes en EV/SVSR entre 9-85 meses después de la lesión con cinco sesiones de 10 minutos a 20Hz en dicha área⁷¹. Liu y cols.⁷² tampoco encontraron beneficio en 10 pacientes con una cronicidad entre 1-26 meses tras una sesión única de TMS con una frecuencia de 20Hz sobre M1 e igualmente Pisani y cols. tampoco encontraron beneficio en cinco pacientes en EV/SVSR y cinco más en EMC tras una sesión de TMS a 5Hz en M1 de unos 7 minutos de duración⁷³. Aunque ninguno de los estudios demostró cambios clínicos, sí parece que la TMS es capaz de inducir cambios hemodinámicos y neurofisiológicos detectables al menos en pacientes en EMC, aunque dichos cambios no repercutan directamente en un cambio en su estado funcional. Tan solo, un estudio reciente de cinco sesiones de 10 minutos sobre M1 a 20Hz en tres pacientes en EV/SVSR mostró un cambio clínico que permitía catalogarlos como EMC, en uno de los pacientes pero el análisis grupal no mostró resultados concluyentes^{74,75}.

El CPFDL ha sido también diana de un escaso número de estudios hasta la fecha. La mayoría de ellos se tratan de series de casos y ensayos no controlados por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. Xia y cols. han publicado recientemente el resultado de una serie de 20 sesiones de 11 minutos a 10Hz en CPFDL en 16 pacientes entre 3-35 meses después de la lesión con efectos positivos en 5/5 pacientes con EMC y en 5/11 SVS⁷⁶. Un estudio abierto de una única sesión sobre esta área a 10Hz durante 60 minutos en 10 pacientes en EV/SVSR postanóxico (4-15 meses después de la lesión) mostró leves mejorías en tres pacientes asociadas a un incremento de la conectividad cerebral⁷⁷. La seguridad de la administración prolongadas de esta técnica ha sido evaluada en varios pacientes sometidos hasta a 30 sesiones de estimulación durante al menos 6 semanas sin que se hayan ofrecido efectos adversos significativos⁷⁸.

Al igual que en el caso de la tDCS, los estudios publicados hasta la fecha sugieren un beneficio potencial **más significativo en los pacientes en EMC** frente a aquellos en EV/SVSR. Considerando la ausencia de efectos secundarios reportados tras la administración prolongada de la TMS, esta técnica podría ser incluida en el arsenal terapéutico de estos enfermos, a la espera de que futuros estudios de mayor calidad metodológica confirmen o no su utilidad clínica.

Estimulación del Nervio Vago

La **estimulación del nervio vago** (del inglés: “*Vagus Nerve Stimulation* o VNS”) puede ser invasiva (implantación quirúrgica de un neuroestimulador en la rama cervical del mismo) o no invasiva a través de la estimulación transcutánea de la rama auricular del nervio. La VNS modula la función cerebral cortical y subcortical a través de una estimulación eléctrica repetida que parece que puede reforzar los mecanismos de aprendizaje^{79,80}. El mecanismo propuesto consistiría en una activación retrógrada desde la zona estimulada hacia los núcleos del tronco del encéfalo y a través de ellos hacia el tálamo y sus conexiones con la corteza.

Dos recientes estudios de caso único han evaluado la eficacia de la estimulación del nervio vago en dos pacientes en EV/SVSR. En el primero de ellos Corazzol y cols. mostraron mejorías de hasta 5 puntos en la CRS-R en un paciente al que se le implantó un estimulador vagal 15 años después de un traumatismo⁸¹. El segundo caso corresponde a una mujer sometida a un programa de estimulación transauricular 50 días después de una anoxia y que llegó a mostrar una mejoría de hasta 7 puntos en la CRS-R⁸². Noé y cols. acaban de publicar recientemente un estudio abierto para valorar la viabilidad, seguridad y eficacia de 20 sesiones de 45 minutos de duración de NVS transauricular en una muestra de 14 pacientes crónicos (6 SVSR y 8 EMC). Cinco de los ocho pacientes en EMC mostraron mejoras en las puntuaciones del CRS-R, cuatro de ellos en la subescala motora. De acuerdo a estos datos los cambios clínicos persistentes requieren de una estimulación continuada y suelen ser más frecuentes en pacientes en EMC, tal y como ocurre con otras técnicas de neuroestimulación⁸³. Finalmente, Zhou y cols. acaban de publicar resultados similares en un ensayo clínico randomizado incluyendo 57 pacientes que recibieron 24 sesiones de media hora de duración de NVS transauricular a lo largo de 4 semanas⁸⁴.

Otras técnicas de estimulación no invasiva

La **estimulación del nervio mediano** mediante electrodos de superficie en el antebrazo ha sido propuesta por algunos autores como una herramienta sencilla, barata, segura y eficaz para el tratamiento de alguno de estos estados mediante estimulación periférica no invasiva. Una reciente revisión de esta técnica aplicada a los estados alterados de consciencia analizó la eficacia y grado de evidencia de un total de cinco ensayos clínicos con resultados inconsistentes en diversas escalas de recuperación funcional⁸⁵. Solo uno de los cinco estudios empleó una escala dirigida a evaluar signos de interacción con el entorno (Western Neurosensory Stimulation Profile) sin que los autores encontraran diferencias significativas dos semanas después de aplicar el tratamiento⁸⁶. Solo uno de los estudios mostró un porcentaje un ligero incremento en el porcentaje de pacientes que lograban superar el estado alterado de la consciencia en el grupo experimental frente al control⁸⁷. Aunque solo

en un estudio se revisó el porcentaje de efectos adversos, la técnica mostro buen perfil de seguridad en esta población.

Un reciente ensayo clínico en 60 pacientes empleando estimulación eléctrica no invasiva en **primera y segunda rama del nervio trigémino** durante 20 sesiones de 3h/día ha mostrado resultados prometedores en términos de incremento en las puntuaciones de la CRS-R en los pacientes tratados, asociado a un incremento significativo del metabolismo en parahipocampo, precúneo y corteza cingular detectado mediante FDG-PET⁸⁸.

La estimulación no invasiva con **pulsos de ultrasonidos de baja intensidad** aplicados sobre el tálamo ha sido descrita recientemente con éxito en un paciente en EMC 19 días después de la lesión inicial. De acuerdo a los principios de la técnica, las ondas acústicas generadas modularían de forma activa el circuito cortico-estriado-palido-talamo-cortical ejerciendo su efecto terapéutico⁸⁹. Recientemente, el mismo grupo de autores acaban de publicar una serie de tres casos (dos pacientes en EMC+ y uno en EMC-) empleando la misma técnica con buenos resultados⁹⁰. Dada la seguridad de esta técnica, podría ser una estrategia prometedora, pero obviamente, son necesarios nuevos estudios para confirmar la posible utilidad de esta técnica.

La **estimulación vestibular calórica** también ha sido recientemente probada con éxito en dos pacientes en EMC (uno de ellos después de un ictus hemorrágico y otro después de una anoxia) con una cronicidad de unos seis meses. Los autores han publicado una respuesta positiva en la CRS-R tras dos semanas de tratamiento (16-20 sesiones)⁹¹.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL INVASIVA

La estimulación cerebral profunda es una técnica invasiva que conlleva la implantación de electrodos capaces de estimular determinadas áreas cerebrales con el objetivo de modificar la sincronía neural anormal que subyace a algunas enfermedades neurológicas. Diferentes estudios han demostrado la eficacia de la implantación de estimuladores en el núcleo subtalámico para la enfermedad de Parkinson, el núcleo ventral intermedio del tálamo para el temblor, o el núcleo ventroposterolateral para la distonía, por ejemplo. En la mayoría de los estudios publicados incluyendo pacientes con lesiones cerebrales graves, los electrodos han sido implantados principalmente sobre el tálamo, los ganglios de la base o las proyecciones del sistema reticular ascendente con el objetivo de inducir la reactivación de las proyecciones tálamo-corticales. Concretamente, en estos pacientes los electrodos se han implantado generalmente sobre **los núcleos intralaminares del tálamo**, ya que esta región suele estar particularmente asociada con la recuperación de estos casos y por la relación entre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las lesiones cerebrales graves y la pérdida celular en el tálamo central⁹². La mayoría de estu-

dios han empleado frecuencias bajas de estimulación (<50Hz) si bien es cierto que realmente no se puede establecer una relación entre los parámetros de estimulación y las respuestas observadas.

El primer caso descrito se remonta a 1968, año en el que McLardy y cols. demostraron ligeros cambios en la movilidad de un varón de 19 años al que se realizó un implante ocho meses después de un TCE⁹³. Un año más tarde Hassler y cols. publicaron el primer caso implante bilateral en un varón de 26 años en EV/SVSR al que se le implantó cinco meses después del TCE un estimulador en tálamo izquierdo y pálido derecho con beneficio clínico evidente⁹⁴. Tsubokawa y cols. publicaron la primera serie de casos en ocho pacientes en EV/SVSR de diferentes causas alrededor de seis meses después de la lesión con buenos resultados a largo plazo en al menos cuatro de los ocho pacientes iniciales⁹⁵. Cohadon y cols. en una revisión hasta 1993 incluyeron 25 pacientes en EV/SVSR entre 6-15 meses después de la lesión a los que se realizó un implante en el núcleo centromediano del tálamo derecho con respuesta positiva en hasta 13 pacientes (52%) a los dos meses del implante. La mayoría de los estudios incluidos hasta bien entrado el siglo XXI se tratan de series de casos con escaso control sobre la posibilidad de exclusión de otras causas de recuperación espontánea. En 2008 Schiff y cols. publicaron la mejoría tras un implante talámico en un paciente en EMC más de seis años después de la lesión con un diseño experimental doble ciego cruzado que validaba la eficacia de este tratamiento a pesar de tratarse de un único caso⁹⁶. Una revisión reciente incluyendo estudios desde 1968 a 2015 incluyó un total de 58 pacientes con alteraciones de la consciencia de los cuales 29 (52%) mostraron algún signo de recuperación. En 2016, Magrassi y cols. publicaron el resultado de un estudio prospectivo multicéntrico de estimulación talámica en el que solo pudieron incluirse 3 pacientes de una muestra total de 40 pacientes en EAC crónicos, lo que demuestra las dificultades de selección de la muestra propicia para este tipo de intervenciones⁹⁷. Los tres pacientes del estudio de Magrassi y cols. mejoraron en sus puntuaciones de CRS-R, pero ninguno recuperó la consciencia. En 2017, una nueva revisión mucho más crítica, no encontró suficiente evidencia como para recomendar esta técnica debido a los serios problemas metodológicos de los estudios considerados como “positivos” hasta la fecha⁹⁸. En 2018, el grupo de Chudy y cols. demostraron el beneficio de esta técnica en 4 de 14 pacientes, alcanzando incluso alguno de ellos independencia funcional⁹⁹. En 2018 un estudio prospectivo con una muestra de 5 pacientes de los cuales tan solo uno se encontraba en EV/SVSR mostró beneficio en dos de ellos tras la estimulación talámica¹⁰⁰. La última revisión publicada en pasado 2019, Boudillon y cols. incluyó diez estudios y un total de 78 pacientes de diferentes etiologías con mejoría clínica en 30 de los 67 en EV/SVSR y 6 de los 11 en EMC¹⁰¹. En 2023 el grupo de Yang y cols. acaba de publicar los datos de eficacia clínica largo plazo (un año desde implante) de su serie de casos (n=37) alcanzando un porcentaje de mejoría de hasta en el 32.4% de los casos comparado con el 4.3% del grupo no tratado.

En resumen, aunque esta técnica se ha demostrado eficaz en algunos pacientes la generalización de resultados debe hacerse de forma cauta, más aún teniendo en cuenta que se trata de una técnica invasiva de uso restringido debido a las consideraciones éticas y clínicas, así como a sus posibles complicaciones y efectos secundarios. Parece apropiado que antes de plantear esta opción terapéutica se agoten al menos el resto de intervenciones farmacológicas y no invasivas descritas previamente¹⁰².

ESTIMULACIÓN MEDULAR INVASIVA

La **estimulación medular** también ha sido probada en un gran número de pacientes con resultados poco concluyentes. Una revisión reciente incluyendo estudios hasta 2012, ha descrito los resultados de esta técnica en hasta 318 pacientes en estado alterado de consciencia de diversas etiologías con respuesta positiva tras el implante, hasta el 52.2% de los mismos y una latencia de respuesta variable entre días a años después de la lesión^{103,104}. La mayoría de los estudios han empleado estimuladores colocados a nivel epidural en C2-C4 con estímulos cíclicos por debajo del umbral motor con el objetivo de provocar una estimulación del sistema retículo-tálamo-cortical. Entre los predictores de respuesta destacaba la edad en favor de los pacientes más jóvenes, la cronicidad en favor de los más agudos, la etiología en favor de los pacientes post-traumáticos y la preservación de las estructuras y redes neuronales demostradas por pruebas de neuroimagen o neurofisiológicas; sin embargo, los resultados deben interpretarse con la misma cautela que los obtenidos con otras técnicas en las que no se han empleado estudios controlados.

TERAPIA CELULAR

Hasta la fecha, varias series de casos han sido publicadas demostrando el efecto del trasplante de células madre autólogas en pacientes en estados alterados de la consciencia. La mayoría de estos estudios han demostrado una mejoría limitada en algunos aspectos clínicos sin que se produjera un cambio significativo en el diagnóstico clínico de los pacientes. Ramdas y cols. mostraron, en un caso de EV/SVSR dos años después de sufrir una anoxia, que la inyección intraarterial de células madre generaba una mejoría en la señal de tractografía que no se acompañaba de una clara mejoría clínica¹⁰⁵. Fauzi y cols. emplearon la administración intraventricular repetida de este tipo de células, en dos pacientes en EV/SVSR¹⁰⁶ tras una hemorragia cerebral de más de ocho meses de evolución, obteniendo mejorías clínicas objetivables con la escala NIH-SS. Tian y cols. analizaron una cohorte retrospectiva de 97 pacientes tras administración intratecal de células madre autólogas encontrando beneficio clínico (no recogido en escalas específicas) en 11 de 24 casos de EV/SVSR de origen

traumático¹⁰⁷. Finalmente, Liem y cols. han publicado recientemente espectaculares resultados, no replicados hasta la fecha, en una muestra de cinco pacientes pediátricos (<5 años) en EV/SVSR tras anoxia con una cronicidad entre 2.5-13 meses, sometidos a infusiones repetidas de células madre autólogas¹⁰⁸.

ESTIMULACIÓN SENSORIAL Y MUSICOTERAPIA

Aunque las terapias de estimulación sensorial, y musicoterapia entre otros han formado parte tradicional de los programas de rehabilitación de estos enfermos desde finales de los años 80 del siglo pasado, su eficacia y utilidad ha sido con frecuencia criticada. La gran mayoría de estos estudios que emplean estas técnicas se centran en la hipótesis de que la privación de estímulos ambientales y personales que sufren estos pacientes, por la severidad de su afectación neurológica, resulta un elemento contraproducente en su recuperación.

La clásica revisión Cochrane realizada por Lombardi y cols. en 2002, incluyó únicamente tres estudios de calidad metodológica adecuada de los más de 25 recogidos hasta la fecha, sin que pudieran extraerse conclusiones definitivas sobre la eficacia de esta técnica debido a diferentes aspectos metodológicos¹⁰⁹. A partir de 2002 empezamos a contar con estudios más rigurosos, pero aun incluyendo en su gran mayoría series de casos muy pequeñas, que no permitían descartar que los beneficios obtenidos tras dichos programas fueran debidos a los mecanismos de recuperación espontánea¹¹⁰⁻¹¹². Padilla y cols. publicaron en 2016 una extensa revisión sobre la eficacia de las técnicas de estimulación sensorial en esta población incluyendo un total de nueve estudios publicados hasta 2013¹¹³. La mayoría de los estudios recogidos en dicha revisión hacen referencia a protocolos de **estimulación multisensorial** mientras que cuando se ha ensayado con un único estímulo, habitualmente se ha hecho sobre el auditivo^{111,114}. Ya en estos últimos años, empezamos a contar con estudios de mayor rigor metodológico que empiezan a corroborar el beneficio de este tipo de estrategias ya detectadas en casos aislados o series de casos previamente. Un estudio no controlado con diseño cruzado en 8 pacientes en EV/EVSR y 18 en EMC sometidos a un programa de estimulación multisensorial (20min/sesión, 3 días/semana, 4 semanas) demostró la eficacia de dicha intervención sobre todo en aquellos pacientes en EMC¹¹⁵. En la mayor parte de estos estudios de estimulación, **los estímulos con valencia emocional personal** han demostrado mayor impacto sobre la recuperación del paciente en estas circunstancias. Apoyándose en esta evidencia, Pape y cols. han empleado recientemente el programa de estimulación auditiva FAST (del inglés: "*Familiar Auditory Stimulation Training* o FAST") en un estudio controlado aleatorizado doble ciego con 15 pacientes con EAC (cronicidad media 70 días) tras una lesión traumática. Los resultados conductuales (Coma/Near Coma Scale y CRS-R) y los datos de neuroimagen mostraron mejoras en el grupo experimental (mayor activación en las áreas cerebrales de len-

guaje). Sin embargo, las diferencias entre grupo y el pequeño tamaño muestral sesgan la interpretación de los datos¹¹⁶. En general, aunque un gran número de estudios no gozan de la suficiente potencia estadística parece que este tipo de programas, al menos cuando se realizan de forma **precoz, sostenida e incluyendo estímulos personalizados y ajustados a la tolerancia individual y a las preferencias personales**, pueden ser una herramienta adicional que ayude en la recuperación de estos pacientes, especialmente a aquellos en los que pueda persistir alguna, aunque leve, respuesta de interacción (EMC).

La música puede ser una excelente herramienta terapéutica para estos pacientes al combinar tanto estímulos sensoriales, como emocionales y afectivos. Okumura y cols. han demostrado recientemente que la activación del giro temporal superior es diferente en pacientes en EMC que en aquellos en EV/SVSR durante tres diferentes tareas auditivas demostrando que la activación cerebral se ve facilitada antes estímulos musicales frente a sonidos simples¹¹⁷. Es más, las **preferencias musicales personales** parecen tener una especial capacidad activadora frente a piezas musicales genéricas que no forman parte del repertorio habitual del paciente¹¹⁸. Recientemente, Steinhoff y cols. han demostrado el efecto beneficioso sobre el metabolismo cortical (frontal e hipocampo) y cerebeloso tras un programa de musicoterapia (3 sesiones semanales durante 5 semanas) en dos pacientes en EV/SVSR de origen anóxico frente a dos sujetos control. Otros autores han demostrado similares resultados empleando EEG asociado además a un franco beneficio a favor de una franca reducción de la agitación^{119,120}. En estos últimos años, varias series de casos han demostrado los beneficios de este tipo de intervenciones. Raglio y cols. demostraron el beneficio (mejores respuestas conductuales y parámetros hemodinámicos) de una intervención (dos ciclos de 15 sesiones separados 2 semanas) en 10 pacientes en EMC¹²¹. En su conjunto, los datos de neuroimagen y neurofisiológicos muestran una mayor activación de redes auditivas y una mayor respuesta neurofisiológica (respuesta de la P300) reflejando un posible incremento del procesamiento atencional. Dado que la CRS-R incluye un único subapartado auditivo sin tener en cuenta estímulos musicales ni considera la presentación de estímulos con valencia afectiva, Magee y cols. han publicado recientemente la escala **MATADOC** (del inglés: "*Music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness*")¹²²

Los resultados recogidos en las distintas revisiones publicadas hasta la fecha apoyan la eficacia clínica de las intervenciones basadas en la estimulación sensorial incluyendo la musicoterapia. La escasez de estudios con una adecuada calidad metodológica hace compleja la interpretación de los resultados y su generalización en la práctica clínica pero siempre debe tenerse en cuenta que la ausencia de una clara evidencia científica de alguna de estas técnicas no significa una evidencia de ausencia de eficacia clínica. Probablemente en los próximos años contemos con nuevos ensayos controlados randomizados multicéntricos que incluyan, por un lado, una exhaustiva descrip-

ción de los procedimientos, y por otro, muestras más amplias, y mejor caracterizadas. El objetivo a corto plazo de estos estudios debe dirigirse a confirmar la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas y a su vez determinar qué tipos de pacientes se benefician más de intervenciones específicas. Finalmente, la combinación de los distintos enfoques terapéuticos junto a los datos obtenidos de las pruebas de neuroimagen y neurofisiología servirá en los próximos años para mejorar nuestros conocimientos sobre los correlatos neurobiológicos subyacentes a las mejoras clínicas experimentadas por estos pacientes, así como de los posibles mecanismos de neuroplasticidad que se ponen en marcha con cada intervención. Gracias a ello, en un futuro cercano contaremos con biomarcadores de respuesta tan necesarios para personalizar nuestras intervenciones en base a las características clínicas de cada paciente y cada lesión.

OTROS

Otras técnicas como el uso de **acupuntura**¹²³, **terapia con animales**¹²⁴, o **la terapia hiperbárica**¹²⁵ entre otras, han sido también empleados en algunos casos aislados no controlados con resultados positivos en estudios a menudo sesgados por aspectos metodológicos frecuentes en las series de casos o casos aislados.

RECOMENDACIONES BASADAS EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: Intervenciones terapéuticas en los EAC

Tabla 24: Intervenciones terapéuticas en los EAC. Resumen de Recomendaciones de las Guías incluidas en el estudio de acuerdo a su nivel/grado de evidencia.

No existe suficiente evidencia para realizar una recomendación formal con respecto al uso de fármacos dirigidos a mejorar el nivel de alerta/consciencia de estos pacientes, pero los resultados obtenidos en ensayos clínicos recientes sugieren que algunos pacientes podrían beneficiarse del uso de amantadina durante la fase de recuperación. 1. La decisión sobre administrar o no un tratamiento farmacológico y la elección del fármaco es una decisión clínica que debe tomarse junto con los familiares en base a lo que se considere más beneficiosos para el paciente, valorando el coste-beneficio y la evidencia de efectividad. 2. La administración de cualquier fármaco, en caso que así se considere, debería realizarse siguiendo un modelo de ensayo con diseño (A-B-A), evitando añadir varios fármacos al mismo tiempo y siempre asociado a una valoración clínica formal que permita objetivar los efectos del tratamiento.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Inglesa)
Los profesionales clínicos responsables de estos pacientes, deben identificar de forma temprana las voluntades anticipadas del paciente (sí las hubiera) y las preferencias de sus familiares y reevaluarlas periódicamente con el fin de que sirvan de orientación y guía en el proceso de toma de decisiones.	NIVEL ALTO Grado A (Guía Americana-AAN/ACRM)
En pacientes en EV/SVSR y/o EMC tras un TCE debe considerarse el uso de amantadina para mejorar el nivel de alerta y de consciencia y para acelerar el ritmo de recuperación funcional	NIVEL ALTO Grado A Prioridad (Guía ONF-Canadiense)
Los pacientes con EAC se benefician de un entorno y un nivel de estimulación óptimos. La estimulación controlada proporciona la mejor oportunidad para observar las respuestas que estos pacientes pueden presentar ante los estímulos proporcionados. Se ofrecen los siguientes consejos prácticos: • Los profesionales sanitarios y las familias deben ser conscientes de que estos pacientes suelen presentar hipersensibilidad y fatiga por lo que deben evitar la sobreestimulación. • La estimulación debe centrarse preferentemente en aquellas sensaciones que resultan agradables	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Inglesa)

al paciente, como su música favorita, las mascotas que le resultan conocidas, los masajes suaves, etc. y siempre teniendo en cuenta que los estímulos deben ser ofrecidos de uno en uno. Se debe pedir a los familiares/amigos que controlen sus visitas para evitar la sobreestimulación sensorial, de manera que se permita sólo una o dos visitas a la vez y durante períodos cortos.	
Los profesionales clínicos responsables del cuidado de pacientes en EAC deben vigilar de manera sistemática las posibles complicaciones médicas que suelen aparecer durante los primeros meses después de la lesión con el fin de prevenirlas, identificarlas y tratarlas de forma precoz. Las complicaciones más comunes suelen ser: agitación/agresión, hipertonía, alteraciones del sueño e infecciones del tracto urinario. Otras complicaciones más graves como la hidrocefalia, infecciones respiratorias graves (neumonía) o la presencia de crisis de hiperactividad simpática pueden interferir en el proceso de rehabilitación y, a menudo, requieren reingresos.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
Los profesionales clínicos responsables del cuidado de pacientes en EAC deben evaluar si existen indicios de dolor o sufrimiento y éste debe tratarse cuando exista un motivo razonable para sospechar que el paciente experimenta dolor, independientemente del nivel de consciencia. Los profesionales clínicos responsables del cuidado de pacientes en EAC deben informar a las familias de que no existen un grado de certeza suficiente como para conocer con exactitud el grado de dolor y sufrimiento que pueden experimentar los pacientes en este estado.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
En los pacientes que presenten un EAC (EV/SVSR o EMC) de origen traumático y que se encuentran entre 4 y 16 semanas después de la lesión, debe prescribirse 100-200 mg de amantadina dos veces al día para acelerar la recuperación funcional y reducir el grado de discapacidad en las primeras fases de la recuperación, tras determinar que no existen contraindicaciones médicas ni otros riesgos específicos para el uso del fármaco.	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)
Los profesionales clínicos responsables de estos pacientes, deben asesorar e informar a las familias sobre las limitaciones existentes respecto al grado de evidencia de eficacia de los diferentes tratamientos posibles y de los riesgos potenciales asociados a las intervenciones que carecen de evidencia de uso. a) Cuando se hable de tratamientos no validados, los profesionales clínicos deben proporcionar	NIVEL MEDIO Grado B (Guía Americana-AAN/ACRM)

información basada en evidencia sobre los beneficios y posibles riesgos de un tratamiento concreto y el nivel de incertidumbre asociado a la intervención propuesta, teniendo en cuenta que las familias y los cuidadores suelen estar angustiados y encontrarse en situación de vulnerabilidad. b) Los profesionales clínicos deben advertir a las familias que, en muchos casos, es imposible discernir si las mejoras observadas, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, fueron causadas por una intervención específica o por efecto de una recuperación espontánea.	
Tan pronto como la situación clínica lo permita, los pacientes que permanezcan en un EAC deben ser trasladados a una unidad de neurorrehabilitación especializada en la valoración y el manejo de este tipo de pacientes.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Inglesa)
Los pacientes en EAC prolongado requieren un abordaje multidisciplinar por un equipo de profesionales con formación especializada en el manejo de pacientes con discapacidad neurológica compleja así como en la evaluación y seguimiento de las respuestas clínicas que este tipo de pacientes suele presentar. Uno de los objetivos prioritarios de este equipo es aportar información práctica y apoyo emocional a las familias, así como recoger toda aquella información aportada por familiares/cuidadores que pueda ser relevante a la hora de tomar decisiones de la forma más apropiada.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Inglesa)
La rehabilitación de los pacientes con EAC prolongado debe basarse en las siguientes premisas: El paciente debe tener un programa atención coordinado por un equipo multidisciplinar que incluya: • Asistencia 24 horas incluyendo todo el apoyo necesario para maximizar el potencial de interacción que presente el paciente. • El tratamiento médico de cualquier complicación derivada la lesión cerebral • La evaluación formal del nivel de interacción del paciente y su grado de respuesta ante los diferentes estímulos que se le apliquen. El alta debe planificarse de forma precoz, incluyendo una reunión formal con la familia y los profesionales clínicos para valorar el destino al alta más adecuado y comenzar a discutir las necesidades en términos de coste. No es esperable que los pacientes en EAC prolongados muestren cambios funcionales a corto plazo que se reflejen en los registros de evolución estándar. En su	NIVEL BAJO Grado B (Guía Inglesa)

lugar, los resultados de estos programas deben ser evaluados mediante escalas como la escala de consecución de objetivos (GAS)	
En aquellos pacientes que permanecen en un EAC tras un TCE, debe considerarse la posibilidad de un período de tratamiento en un centro terciario especializado si los servicios locales no pueden satisfacer sus necesidades de enfermería especializada o rehabilitación.	NIVEL BAJO Grado C (Guía ONF-Canadiense)
La duración de la estancia en un centro especializado debe depender de las necesidades del individuo y viene determinado por el tiempo necesario para controlar las posibles complicaciones clínicas, realizar una valoración formal del nivel de conciencia y realizar una adecuada planificación al alta. • Además, el tiempo de adaptación de la familia debe ser otro factor a tener en cuenta. • En la mayoría de los casos, entre 2 y 4 meses deberían ser suficientes, pero ocasionalmente pueden ser necesarios hasta 6 meses, especialmente cuando haya una buena trayectoria de recuperación.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Salvo que existan unas voluntades anticipadas, todas las opciones terapéuticas deben administrarse teniendo en cuenta lo que se considere más beneficioso para el paciente y siempre respetando sus posibles deseos. 1. La toma de decisiones parte de la premisa de que lo mejor para el paciente es preservar la vida, ningún tratamiento o intervención debe iniciarse o continuarse por defecto. 2. Las reuniones formales para decidir lo mejor para el paciente deben realizarse de forma temprana y en consenso con la familia y otros representantes del paciente. En esas reuniones debe abordarse: • La conveniencia de la reanimación en caso de parada cardiorrespiratoria. • La necesidad de medidas urgentes como el traslado a la unidad de cuidados intensivos en caso necesario o el manejo continuado de tratamiento antibiótico. • La continuidad de tratamientos a largo plazo incluyendo: • Medidas preventivas (p. ej.: anticoagulación, traqueotomía, etc.) • Tratamientos para suplir fallos orgánicos (p. ej.: insulina, diálisis, etc.) • Alimentación enteral/parenteral)	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

En cada fase del proceso terapéutico deben establecerse los límites de las intervenciones terapéuticas y deben revisarse de forma regular.	
Debe establecerse un contacto periódico entre el equipo clínico y los familiares para proporcionar apoyo y facilitar el intercambio de información en ambos sentidos. Se debe ofrecer a la familia un programa de apoyo que incluya: - Información sobre el estado clínico y pronóstico así como el plan terapéutico previsto - Apoyo emocional - Información práctica sobre gestiones administrativas y burocráticas Además, los familiares deben tener la oportunidad de participar de forma activa en la toma de decisiones en beneficio del paciente.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Se debe apoyar a las familias para que participen activamente el cuidado del paciente si así lo desean, y se les debe informar y formar sobre aquellas tareas o actividades que puedan realizar con el paciente (p. ej.: masajes suaves o estiramientos, actividades de estimulación, etc.) A las familias de los pacientes con EAC prolongados se les debe ofrecer asesoramiento y apoyo en cuando estén preparados para recibirlo. A menudo las familias no están preparadas para recibir este asesoramiento en las primeras etapas, por lo que puede que debamos esperar a que lo estén para ofrecerles nuestra ayuda.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
A los pacientes con EAC tras un TCE se les debe facilitar un programa progresivo para aumentar la tolerancia a la sedestación y a la bipedestación (ortostatismo), proporcionar estímulos para aumentar el nivel de alerta y, posiblemente, para ayudar a mantener los reflejos posturales, la función intestinal y vesical, el trofismo muscular y la calidad ósea.	NIVEL BAJO Grado C (Guía ONF-Canadiense)
Una vez que un profesional experto en EAC prolongados diagnostica la situación clínica (EV/SVSR o EMC) como permanente: - El equipo clínico debe reunirse con la familia para informarles del diagnóstico y considerar las distintas opciones de cuidado y tratamiento. - Se debe discutir formalmente el bienestar y el interés del paciente con respecto a la continuidad del tratamiento activo y de soporte vital y (sino existe ya) deben acordarse los límites de tratamiento.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

3. Los equipos terapéuticos no deben limitarse a continuar el tratamiento porque es la opción más fácil. a) Los familiares deben tener la oportunidad de discutir la retirada de un tratamiento de soporte vital, incluyendo los aspectos prácticos, legales y emocionales. b) El profesional responsable de los cuidados generales del paciente tiene la obligación de plantear la cuestión, en lugar de esperar a que los familiares lo hagan. 4. Si se decide continuar el tratamiento, el equipo terapéutico y la familia acordarán: a) dónde se gestionará; y b) cómo se financiará. 5. Las decisiones consensuadas se revisarán al menos una vez al año.	
Una vez superada la fase inicial, es conveniente trasladar a los pacientes en EAC a un entorno de cuidados de larga duración debidamente cualificado, donde seguirán necesitando un programa de terapia de mantenimiento y un seguimiento especializado para vigilar los signos de recuperación de la conciencia.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Una vez alcanzada la estabilidad clínica y se haya completado la valoración clínica de sus necesidades: a) Los pacientes deben ser atendidos en una ubicación fuera del entorno de agudos / postagudos hasta que se confirme que es probable que permanezcan en EV/SVSR o EMC (normalmente entre 6 meses a 1 año después de la lesión) b) Generalmente será apropiado el traslado a un centro de larga estancia (residencia), que atienda específicamente las necesidades de los adultos con discapacidades neurológicas complejas.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
El centro de larga estancia (residencia) debe contar con un personal experimentado y con los equipamientos necesarios para tratar a pacientes con discapacidades neurológicas complejas. Esto incluye: a) Un programa de terapia de mantenimiento adecuado para gestionar su discapacidad física b) Un entorno adecuado para proporcionar estimulación para favorecer la interacción, c) Un seguimiento continuo de su nivel de respuesta.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

Si la familia está implica en el cuidado, la facilidad de acceso para las visitas familiares suele ser un factor a la hora de elegir destino al alta. 1. Las familias deben participar a la hora de decidir el destino al alta más adecuado y deben tenerse en cuenta sus preferencias. 2. La elección del destino al alta tendrá en cuenta los deseos de la familia, pero, en última instancia, se determinará en función de las necesidades clínicas del paciente y de su bienestar. 3. Las residencias de ancianos no especializadas sólo deben considerarse como opción si pueden demostrar que satisfacen las necesidades del paciente y, al mismo tiempo, ofrecen una ventaja de proximidad a la familia. Nunca deben elegirse únicamente por un criterio económico. 4. Si se ha designado oficialmente un tutor y sus competencias abarcan el destino al alta, puede ser éste el que decida y es necesario que participe en cualquier reunión en la que se aborde el destino al alta. 5. Si no hay familia o se considera "inapropiada la consulta", entonces debe designarse un representante o tutor legal cuya opinión será considerada para valorar el bienestar del paciente.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Los cuidados de larga duración deben proporcionarse en un entorno adecuado, que normalmente será un centro residencial especializado. Ocasionalmente, los pacientes con un EAC prolongado pueden ser tratados en su propio domicilio, pero hay que tener en cuenta que necesitan cuidados intensivos y especializados. Rara vez es factible o práctico proporcionar cuidados en el domicilio a menos que uno o más miembros de la familia se dediquen exclusivamente a desempeñar el papel de cuidador principal. El centro residencial debe contar con un personal debidamente cualificado para gestionar las necesidades de un paciente con un EAC prolongado, incluyendo el manejo de: Pacientes con discapacidad física grave, incluyendo el mantenimiento del tono y la postura (incluido el tratamiento de la espasticidad y la prevención de contracturas/úlceras por presión, etc.), vigilancia médica, etc.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)

Alimentación enteral y manejo de la traqueotomía. Estimulación adecuada y evaluación continua de las respuestas conductuales. Apoyo a las familias. Si la residencia no dispone de su propio equipo terapéutico, el servicio de salud deberá para proporcionar un programa de terapia de mantenimiento mediante visitas del equipo de rehabilitación de la comunidad local o un acuerdo alternativo. La estancia a largo plazo del paciente debe tener en cuenta las necesidades de la familia y la facilidad de acceso a las visitas, especialmente en circunstancias en las que el paciente responde mejor a familiares y parece beneficiarse o de las visitas de la familia.	
Tras un periodo de reinserción en la comunidad, un paciente puede requerir una nueva admisión en un centro especializado si: Existe una mejoría de su nivel de respuestas hasta el punto de que podría beneficiarse de un programa de rehabilitación especializado orientado a objetivos específicos. La ubicación actual no es capaz de cubrir satisfactoriamente los cuidados del paciente por lo que requiere que esas necesidades sean redefinidas o se encuentre una solución alternativa. Surge un problema específico que requiere un ingreso para su manejo (p. ej.: severa espasticidad, deformidades articulares, úlceras por presión, etc.) o para su abordaje quirúrgico. El paciente alcanza un punto crítico para el diagnóstico y la toma de decisiones y requiere un ingreso breve para valorar su nivel de conciencia, discutir sobre su bienestar o completar el proceso necesario para considerar la retirada o la continuidad del soporte vital.	NIVEL BAJO Grado C Nivel E1/2 (Guía Inglesa)
Los programas de rehabilitación dirigidos a pacientes en EAC deben ser prestados por equipos multidisciplinares de profesionales con experiencia en daño cerebral entre los que se incluyen al menos: médicos, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, enfermería, y trabajadores sociales y cuyos esfuerzos se centran en objetivos individualizados de tratamientos transdisciplinares que mejoren la salud, movilidad, el autocuidado, la comunicación y la participación.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

Debe asegurarse la presencia física, al menos cinco días por semana (con cobertura de guardia 24h), de un médico que se responsabilice de supervisar el estado clínico del paciente. Los programas que incluyan pacientes con necesidad de ventilación deben disponer además de un especialista en neumología de forma presencial. Además, deben existir procedimientos para que, cuando sea necesario, otros profesionales médicos de cualquier disciplina que sea necesaria, sean requeridos: medicina interna, neurología, medicina física y rehabilitación, neurocirugía, infecciosas, digestivo, oftalmología, ORL. Deben existir procedimientos para, en caso necesario, aquellos pacientes más graves o en los que exista un riesgo vital, sean transferido de forma urgente a unidades de cuidados agudos o servicios de UCI.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los cuidados dirigidos a mejorar el estado físico y evitar complicaciones deben iniciarse de forma inmediata tras el ingreso, deben ser actualizados al menos semanalmente y deben ser optimizados para que en la medida de lo posible se consiga disminuir la carga de los cuidados futuros. Como mínimo, estos procedimientos deben enfocarse a conseguir: una adecuada nutrición, higiene respiratoria y riesgo de aspiraciones, manejo de incontinencias, cuidados de la piel, prevención de contracturas, manejo de la postura y el tono muscular, prevención de trombosis venosas profundas y optimización del ritmo sueño-vigilia.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas deben incluir protocolos que permitan al paciente disponer de forma oportuna de una valoración médica en respuesta a una disminución o estabilización del estado clínico o funcional, o ante la presencia de complicaciones médicas que supongan un riesgo de empeoramiento. Estas evaluaciones deben tener en cuenta la aparición de posibles complicaciones intracraneales, la presencia de crisis no convulsivas (subclínicas), infecciones ocultas, alteraciones metabólicas, o los posibles efectos adversos del tratamiento farmacológico por lo que generalmente, además de la valoración clínica serán necesarias pruebas de neuroimagen, estudios neurofisiológicos, pruebas de laboratorio y una revisión exhaustiva de los fármacos que se le prescriben al paciente.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Las intervenciones farmacológicas o de cualquier otro tipo que, una vez revisadas de forma sistemática, se haya demostrado que son eficaces para mejorar el nivel de alerta, las respuestas conductuales o el ritmo de recuperación, deben ser prioritarias a la hora de	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

instaurar el plan de tratamiento. Se puede considerar el uso de otras intervenciones, cuya eficacia o ineficacia, no se haya determinado en dichos estudios, siempre y cuando el riesgo de efectos adversos sea bajo y dentro de un diseño de intervención que permita establecer de forma razonable e individualizada los efectos positivos y negativos del tratamiento.	
Entre las posibles intervenciones se deben incluir diferentes estrategias, sistemas tecnológicos y productos de apoyo dirigidos tanto a facilitar la detección de respuestas emergentes como a aumentar dichas respuestas y transformarlas en habilidades funcionales más avanzadas como la comunicación u otras acciones de interacción con el entorno. Se debe plantear un enfoque sistemático tanto para evaluar los productos o sistemas tecnológico apropiados a las capacidades de cada paciente como para valorar su eficacia.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas dirigidos a esta población deben incluir un plan de formación e información del personal bien definido de forma que se garantice que las valoraciones o las intervenciones y los programas de tratamiento diseñados abordan las principales necesidades de los pacientes y áreas de preocupación de cuidadores/familiares y se basan en el mayor grado de evidencia disponible .	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas dirigidos a esta población deben contar con sistemas para mejorar la calidad de los mismos basados en medidas de evaluación coherentes e indicadores claramente identificados. La revisión de los datos de calidad debe realizarse al menos dos veces al año . Las medidas de calidad pueden incluir herramientas de valoración ya comercializadas, o medidas elaboradas ad-hoc o una combinación de ambas. Los indicadores de calidad deben establecerse teniendo en cuenta el resultado que se pretende encontrar en el paciente, las necesidades de los cuidadores, y las características operativas de los propios procesos de los que forma parte el programa	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
En el momento en que se demuestre que el paciente ha mejorado lo suficiente como para superar la alteración de la consciencia, los objetivos del tratamiento deben modificarse para dirigir la rehabilitación hacia intervenciones diseñadas a promover una mayor independencia en movilidad, autocuidado, comunicación y otros objetivos funcionales .	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

Después de un periodo de intervención y evaluación adecuado, se debe plantear la transición a un entorno de cuidados menos intensivos cuando el ritmo al que se producen los cambios sugiera que las habilidades funcionales, las metas del programa de rehabilitación y las necesidades médicas no estén cambiando sustancialmente o no se prevé que cambien a corto plazo y siempre que las necesidades de cuidado que requiere el paciente puedan cumplirse en ese entorno menos intensivo	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas dirigidos a esta población deben contar con procedimientos para garantizar que los cuidadores formales o aquellos que hayan sido designados legalmente para el cuidado de estos pacientes dispongan de toda la información necesaria para garantizar la continuidad de los cuidados. Como mínimo, la información que debe facilitarse debe incluir el nivel actual de consciencia, el grado de autonomía funcional, el pronóstico, las posibles comorbilidades médicas, los tratamientos actuales, el equipamiento necesario, las necesidades educativas del cuidador, y las recomendaciones de seguimiento con los especialistas apropiados.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas dirigidos a esta población deben contar con procedimientos para identificar las necesidades de los cuidadores y ofrecerles información y formación individualizada sobre los distintos EAC, el pronóstico, las necesidades de cuidado, el tiempo estimado de tratamiento, las necesidades económicas y los recursos sociales, así como los posibles destinos al alta.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas dirigidos a esta población deben contar con procedimientos para atender de forma presencial las necesidades emocionales, legales y financieras que suelen aparecer con frecuencia entre los cuidadores de estos pacientes, así como planes específicos para acceder a todos aquellos recursos sociales (legales, financieros, médicos) para aquellos que precisen servicios de rehabilitación más intensivos.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)
Los programas dirigidos a esta población deben contar procedimientos que permitan identificar a los representantes legales responsables en cada caso de la toma de decisiones sobre la tutela, la limitación de tratamiento de soporte vital, las ordenes de no resucitación, la aplicación de cuidados paliativos o sobre en qué situaciones debe realizarse consulta al comité ético correspondiente.	NIVEL BAJO Grado C (Guía Americana) (ACRM/NIDILRR-TBIMS)

RECOMENDACIONES SENR

DIMENSIÓN IV: INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

¿Cuáles son los aspectos clínicos relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

Consideraciones generales

Recomendación 28 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- El tratamiento de los pacientes en EAC prolongado requiere un abordaje transdisciplinar por un equipo de profesionales con formación especializada en el manejo de pacientes con discapacidad neurológica compleja incluyendo la identificación, prevención y tratamiento de las posibles complicaciones médicas que suelen aparecer en esta población, así como en la evaluación y seguimiento de las respuestas clínicas que este tipo de pacientes suele presentar.

Recomendación 29 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- Los profesionales clínicos responsables de estos pacientes, deben identificar de forma temprana las voluntades anticipadas del paciente (sí las hubiera) y las preferencias de sus familiares/responsable legal y reevaluarlas periódicamente con el fin de que sirvan de orientación y guía en el proceso de toma de decisiones.

Recomendación 30 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- Los profesionales clínicos responsables de estos pacientes, deben asesorar e informar a las familias/responsable legal del paciente sobre las limitaciones existentes respecto al grado de evidencia de eficacia de los diferentes tratamientos posibles y de los riesgos potenciales asociados a las intervenciones que carecen de evidencia de uso.
- Cuando se hable de cualquier tratamiento aplicado a esta población, los profesionales clínicos deben proporcionar a las familias/responsable legal del paciente, información basada en evidencia sobre los beneficios y posibles riesgos de un tratamiento concreto y el nivel de incertidumbre asociado a la intervención propuesta, teniendo especialmente en cuenta que estos se encuentran en situación de especial vulnerabilidad debido a la gravedad y a la incertidumbre asociada a esta situación clínica.
- Los profesionales clínicos deben advertir a las familias que, en muchos casos, es difícil discernir si las mejoras observadas, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, fueron causadas por una intervención específica o por efecto de una recuperación espontánea.

Recomendación 31 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- Debe establecerse un contacto periódico entre el equipo clínico y los familiares para proporcionar apoyo y facilitar el intercambio de información en ambos sentidos. Se debe ofrecer a la familia un programa de apoyo que incluya:
 - Información sobre el estado clínico y pronóstico, así como del plan terapéutico previsto.
 - Formación sobre aquellas tareas o actividades que puedan realizar con el paciente
 - Apoyo emocional.
 - Información práctica sobre gestiones administrativas y burocráticas relacionadas con el cuidado de pacientes de alta dependencia.

Recomendación 32 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.5/9)

- Una vez superada la fase inicial, los pacientes en EAC seguirán necesitando un programa de terapia de mantenimiento y un seguimiento especializado tanto para vigilar los signos de recuperación de la consciencia en caso de que aparezcan como para el manejo de otras complicaciones frecuentes en esta población.

Intervención farmacológica

Recomendación 33 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- En los pacientes en EAC (EV/SVSR o EMC) de origen traumático con una cronicidad entre 4 y 16 semanas después de la lesión, existe suficiente evidencia como para recomendar el uso de amantadina (hasta 200mg dos veces al día siguiendo las recomendaciones publicadas) para acelerar la recuperación funcional y reducir el grado de discapacidad en las primeras fases de la recuperación, y siempre tras determinar que no existen contraindicaciones médicas ni otros riesgos específicos para el uso del fármaco.

Recomendación 34 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- Diversos estudios han demostrado el beneficio de:
 - Amantadina en los casos que no sean debidos a un traumatismo o fuera del periodo de 4-16 semanas desde el inicio.
 - Zolpidem (ensayo con dosis única 10mg y continuación o ascenso en función de resultados).
 - L-dopa o agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes con lesiones de predominio en las vías dopaminérgicas y signos de parkinsonismo asociado.

- Estimulantes, en los casos en los que los fármacos previos no hayan tenido el efecto esperado.

Sin embargo, la calidad metodológica de muchos de estos estudios se considera baja, por lo que, en la actualidad, no existe suficiente evidencia para realizar una recomendación formal con respecto al uso de los mismos. El empleo de cualquiera de estas opciones, debe realizarse en base a lo que se considere más beneficiosos para el paciente, en coordinación con el familiar/responsable legal directo, siempre y cuando el riesgo de efectos adversos sea bajo y dentro de un diseño de intervención que permita establecer de forma razonable e individualizada los efectos positivos y negativos del tratamiento y siempre teniendo en cuenta lo referido en el apartado de “*consideraciones generales*” (p. ej.: experiencia clínica, coste-beneficio, posibles efectos secundarios, evidencia de efectividad, ajuste de expectativas, etc.).

Recomendación 35 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Los profesionales clínicos responsables del cuidado de pacientes en EAC deben informar a las familias de que no existen un grado de certeza suficiente como para conocer con exactitud el grado de dolor y sufrimiento que pueden experimentar los pacientes en este estado. Si existen indicios de dolor o sufrimiento o si existe un motivo razonable para sospechar que el paciente experimenta dolor, debería proponerse, siempre teniendo en cuenta lo referido en el apartado de “*consideraciones generales*”, un ensayo con analgésicos, independientemente del nivel de consciencia.

Estimulación no invasiva

Recomendación 36 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.4/9)

- En la actualidad no existe evidencia científica suficiente para realizar una recomendación formal con respecto a estas técnicas. Considerando el perfil de seguridad y a la espera de que futuros estudios de mayor calidad metodológica confirmen o no su utilidad clínica, parece que estas técnicas, especialmente la tDCS, podrían incluirse en el arsenal terapéutico de estos pacientes, especialmente de aquellos en EMC en los que existe una preservación parcial estructural y funcional de las áreas estimuladas y de sus conexiones con otras regiones cerebrales críticas para la recuperación de la consciencia, siempre y cuando se cumpla lo estipulado en “*consideraciones generales*”.

Estimulación invasiva y terapia celular

Recomendación 37 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- En la actualidad solo se recomienda el empleo de estas técnicas, siempre que se realicen en el contexto de ensayos clí-

nicos realizados por equipos con experiencia contrastada y siempre bajo la supervisión de los organismos reguladores nacionales pertinentes.

Otros aspectos

- Cualquiera de las intervenciones debe realizarse teniendo en cuenta que los pacientes con EAC se benefician de un entorno y un nivel de estimulación que tenga en cuenta las siguientes premisas:

Recomendación 38 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Evitar la sobreestimulación.

Recomendación 39 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- La estimulación debe centrarse preferentemente en aquellas sensaciones que resultan agradables.

Recomendación 40 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Se les debe facilitar un programa progresivo para aumentar la tolerancia a la sedestación y a la bipedestación (ortostatismo), que les permita el acceso a un mayor número de estímulos ambientales con el objetivo de aumentar el nivel de alerta, mantener los reflejos posturales, la función intestinal y vesical, el trofismo muscular y la calidad ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennett B., Plum F. Persistent Vegetative State after brain damage: A Syndrome in Search of a Name. *The Lancet*. 1972;299(7753):734-7.
2. Fins JJ. Disorders of consciousness, past, present, and future. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2019;28(4):603-15, doi: 10.1017/S0963180119000719.
3. Giacino JT., Katz DL., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91(10):450-60, doi: 10.1212/wnl.0000000000005926.
4. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol*. 2019;600-14, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30031-6.
5. Giacino JT., Whyte J., Bagiella E., Kalmar K., Childs N., Khademi A., et al. Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):819-26, doi: 10.1056/nejmoa1102609.
6. Saniova B., Drobny M., Kneslova L., Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm*. 2004;111(4):511-4, doi: 10.1007/s00702-004-0112-4.
7. Whyte J., Katz D., Long D., DiPasquale MC., Polansky M., Kalmar K., 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):453-62, doi: 10.1016/j.apmr.2004.05.016.
8. Ghalaenovi H., Fattahi A., Koohpayehzadeh J., Khodadost M., Fatahi N., Taheri M., et al. The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double-blind, randomized, controlled, clinical trial. <https://doi.org/10.1080/0269905220181476733>. 2018;32(8):1050-5, doi: 10.1080/02699052.2018.1476733.
9. Abbasivash R., Valizade Hasanloei MA., Kazempour A., Mahdikhah A., Shaaf Ghoreishi MM., Akhavan Masoumi G. The Effect of Oral Administration of Amantadine on Neurological Outcome of Patients With Diffuse Axonal Injury in ICU. *J Exp Neurosci*. 2019;13:117906951882485, doi: 10.1177/1179069518824851.
10. Gao Y., Zhang Y., Li Z., Ma L., Yang J. Persistent vegetative state after severe cerebral hemorrhage treated with amantadine: A retrospective controlled study. *Medicine*. 2020;99(33):e21822, doi: 10.1097/MD.00000000000021822.

11. Gao Y., Ma L., Liang F., Zhang Y., Yang L., Liu X., et al. The use of amantadine in patients with unresponsive wakefulness syndrome after severe cerebral hemorrhage. *Brain Inj.* 2020;34(8):1084-8, doi: 10.1080/02699052.2020.1780315.
12. Schnakers C., Hustinx R., Vandewalle G., Majeras S., Moonen G., Boly M., et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):225-7, doi: 10.1136/JNNP.2007.124099.
13. Reynolds JC., Rittenberger JC., Callaway CW. Methylphenidate and amantadine to stimulate reawakening in comatose patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(6):818-24, doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.014.
14. Steinberg A., Rittenberger JC., Baldwin M., Faro J., Urban A., Zaher N., et al. Neurostimulant use is associated with improved survival in comatose patients after cardiac arrest regardless of electroencephalographic substrate. *Resuscitation.* 2018;123:38-42, doi: 10.1016/J.RESUSCITATION.2017.12.002.
15. Alkhachroum A., Alkhachroum A., Alkhachroum A., Elisseyev A., Der-Nigoghossian CA., Rubinos C., et al. EEG to detect early recovery of consciousness in amantadine-treated acute brain injury patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(6):675-6, doi: 10.1136/JNNP-2019-322645.
16. Giacino JT., Katz DI., Schiff ND., Whyte J., Ashman EJ., Ashwal S., et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; The American Congress of Rehabilitation Medicine; And the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation. *Neurology.* 2018;91(10):461-70, doi: 10.1212/WNL.0000000000005928.
17. Whyte J., Rajan R., Rosenbaum A., Katz D., Kalmar K., Seel R., et al. Zolpidem and Restoration of Consciousness. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2014;93(2):101-13.
18. Clauss R., Giildenpfennig WM., Nel HW., Sathekge MM., Venkannagari RR. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. *S Afr Med J.* 2000;90(1):68-72.
19. Singh R., McDonald C., Dawson K., Lewis S., Pringle A-M., Smith S., et al. Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Inj.* 2008;22(1):103-6.
20. Brefel-Courbon C., Payoux P., Ory F., Sommet A., Slaoui T., Raboyeau G., et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2007;62(1):102-5.

21. Snyman N., Egan JR., London K., Howman-Giles R., Gill D., Gillis J., et al. Zolpidem for persistent vegetative state--a placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics*. 2010;41(5):223-7, doi: 10.1055/S-0030-1269893.
22. Lo YL., Tan EK., Ratnagopal P., Chan LL., Tan TE. Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008;64(4):477-8, doi: 10.1002/ANA.21183.
23. Whyte J., Myers R. Incidence of Clinically Significant Responses to Zolpidem Among Patients with Disorders of Consciousness. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2009;88(5):410-8.
24. Zhang B., O'brien K., Won W., Li S. A Retrospective Analysis on Clinical Practice-Based Approaches Using Zolpidem and Lorazepam in Disorders of Consciousness. *Brain Sci*. 2021;11(6), doi: 10.3390/BRAINSCI11060726.
25. Thonnard M., Gosseries O., Demertzi A., Lugo Z., Vanhaudenhuyse A., Bruno MA., et al. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: A prospective open-label study. *Funct Neurol*. 2013;28(4):259-64, doi: 10.11138/FNeur/2013.28.4.259.
26. Whyte J., Vaccaro M., Grieb-Neff P., Hart T. Psychostimulant use in the rehabilitation of individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2002;17(4):284-99.
27. Hornstein A., Lennihan L., Seliger G., Lichtman S., Schroeder K. Amphetamine in recovery from brain injury. *Brain Inj*. 1996;10(2):145-8, doi: 10.1080/026990596124647.
28. Worzniak M. B R I E F report Methylphenidate in the Treatment of Coma. s. f.
29. Moein H., Khalili HA., Keramatian K. Effect of methylphenidate on ICU and hospital length of stay in patients with severe and moderate traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(6):539-42, doi: 10.1016/j.clineuro.2005.09.003.
30. Steinberg A., Rittenberger JC., Baldwin M., Faro J., Urban A., Zaher N., et al. Neurostimulant use is associated with improved survival in comatose patients after cardiac arrest regardless of electroencephalographic substrate. *Resuscitation*. 2018;123:38-42, doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.12.002.
31. Herrold AA., Pape TLB., Guernon A., Mallinson T., Collins E., Jordan N. Prescribing multiple neurostimulants during rehabilitation for severe brain injury. *Scientific World Journal*. 2014;2014, doi: 10.1155/2014/964578.
32. Martin RT., Whyte J. The effects of methylphenidate on command following and yes/no communication in persons

with severe disorders of consciousness: a meta-analysis of n-of-1 studies. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(8):613-20, doi: 10.1097/PHM.0B013E3181154A84.

33. Gajewski M., Weinhouse G. The Use of Modafinil in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2016;31(2):142-5, doi: 10.1177/0885066615571899.
34. Rivera VM. Modafinil for the treatment of diminished responsiveness in a patient recovering from brain surgery. *Brain Inj.* 2005;19(9):725-7, doi: 10.1080/02699050400025091.
35. Mo Y., Thomas MC., Miano TA., Stemp LL, Bonacum JT., Hutchins K., et al. Effect of Modafinil on Cognitive Function in Intensive Care Unit Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(2):152-7, doi: 10.1002/JCPH.1002.
36. Dhamapurkar SK., Wilson BA., Rose A., Watson P., Shiel A. Does Modafinil improve the level of consciousness for people with a prolonged disorder of consciousness? a retrospective pilot study. *Disabil Rehabil.* 2017;39(26):2633-9, doi: 10.1080/09638288.2016.1236414.
37. Napolitano E., Elovic EP., Qureshi AI. Pharmacological stimulant treatment of neurocognitive and functional deficits after traumatic and non-traumatic brain injury Word count. s. f.
38. Reinhard DL., Whyte J., Sandel ME. Improved arousal and initiation following tricyclic antidepressant use in severe brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(1):80-3, doi: 10.1016/S0003-9993(96)90225-7.
39. Matsuda W., Matsumura A., Komatsu Y., Yanaka K., Nose T. Awakenings from persistent vegetative state: Report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(11):1571-3, doi: 10.1136/jnnp.74.11.1571.
40. Bancalari E., Rabinstein A., Machiavello F., Desmaison A. Accelerated emergence from a nontraumatic minimally conscious state with levodopa/carbidopa. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(6):541-2, doi: 10.1212/CPJ.0000000000000508.
41. Matsuda W., Komatsu Y., Yanaka K., Matsumura A. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychological Rehabilitation*, vol. 15. *Neuropsychol Rehabil*; 2005. p. 414-27.
42. Ugoya SO., Akinyemi RO. The place of l-dopa/carbidopa in persistent vegetative state. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(6):279-84, doi: 10.1097/WNF.0b013e3182011070.
43. Passler MA., Riggs R v. Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: Patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(3):311-5, doi: 10.1053/apmr.2001.20831.

44. Patrick PD., Blackman JA., Mabry JL., Buck ML., Gurka MJ., Conaway MR. Dopamine agonist therapy in low-response children following traumatic brain injury. *J Child Neurol.* 2006;21(10):879-85, doi: 10.1177/08830738060210100901.
45. Corsi FM., Gerace C., Ricci M. Rotigotine effect in prolonged disturbance of consciousness. Brief report of two cases. *Acta Biomed.* 2020;91(1):132-3, doi: 10.23750/ABM.V91I1.7659.
46. Fridman EA., Krimchansky BZ., Bonetto M., Galperin T., Gamzu ER., Leiguarda RC., et al. Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2010;24(4):636-41, doi: 10.3109/02699051003610433.
47. Sanz LRD., Lejeune N., Blandiaux S., Bonin E., Thibaut A., Stender J., et al. Treating Disorders of Consciousness With Apomorphine: Protocol for a Double-Blind Randomized Controlled Trial Using Multimodal Assessments. *Front Neurol.* 2019;10:248, doi: 10.3389/FNEUR.2019.00248/FULL.
48. Taira T. Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. *Prog Brain Res.* 2009;317-28, doi: 10.1016/S0079-6123(09)17721-X.
49. Sarà M., Pistoia F., Mura E., Onorati P., Govoni S. Intrathecal Baclofen in Patients With Persistent Vegetative State: 2 Hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(7):1245-9.
50. Margetis K., Korfiatis SI., Gatzonis S., Boutos N., Stranjalis G., Boviatsis E., et al. Intrathecal baclofen associated with improvement of consciousness disorders in spasticity patients. *Neuromodulation.* 2014;17(7):699-704, doi: 10.1111/ner.12147.
51. Hoarau X., Richer E., Dehail P., Cuny E. Comparison of long-term outcomes of patients with severe traumatic or hypoxic brain injuries treated with intrathecal baclofen therapy for dysautonomia. *Brain Inj.* 2012;26(12):1451-63, doi: 10.3109/02699052.2012.694564.
52. Nardone R., Sebastianelli L., Brigo F., Golaszewski S., Trinka E., Pucks-Faes E., et al. Effects of intrathecal baclofen therapy in subjects with disorders of consciousness: a reappraisal. *J Neural Transm.* 2020;127(9):1209-15, doi: 10.1007/s00702-020-02233-8.
53. Carboncini MC., Piarulli A., Virgillito A., Arrighi P., Andre P., Tomaiuolo F., et al. A case of post-traumatic minimally conscious state reversed by midazolam: Clinical aspects and neurophysiological correlates. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(6):767-87, doi: 10.3233/RNN-140426.
54. Bernardo Lanzillo., CVincenzo Loreto., Claudio Calabrese., Anna Estraneo., Pasquale Moretta., Luigi Trojano. Does pain relief influence recovery of consciousness? A case report of a patient treated with ziconotide. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(2):263-6.

55. Thibaut A., Bruno MA., Ledoux D., Demertzi A., Laureys S. TDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*. 2014;82(13):1112-8, doi: 10.1212/WNL.0000000000000260.
56. Thibaut A., Wannez S., Donneau AF., Chatelle C., Gosseries O., Bruno MA., et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state. *Brain Inj*. 2017;31(4):466-74, doi: 10.1080/02699052.2016.1274776.
57. Angelakis E., Liouta E., Andreadis N., Korfiatis S., Ktonas P., Stranjalis G., et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(2):283-9, doi: 10.1016/j.apmr.2013.09.002.
58. Estraneo A., Pascarella A., Moretta P., Masotta O., Fiorenza S., Chirico G., et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study. *J Neurol Sci*. 2017;375:464-70, doi: 10.1016/j.jns.2017.02.036.
59. Zhang Y., Song W., Du J., Huo S., Shan G., Li R. Transcranial direct current stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: Combined behavioral and event-related potential evidence. *Front Neurol*. 2017;8(NOV), doi: 10.3389/fneur.2017.00620.
60. Liu Z., Zhang X., Yu B., Wang J., Lu X. Effectiveness on level of consciousness of non-invasive neuromodulation therapy in patients with disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci*. 2023;17:229, doi: 10.3389/FNHUM.2023.1129254.
61. Barra A., Martens G., Pacheco-Barrios K., Gosseries O., Fregni F., Laureys S., et al. Neuromodulation to promote recovery in patients with disorders of consciousness: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(SUPPL 1).
62. Ma H., Zhao K., Jia C., You J., Zhou M., Wang T., et al. Effect of transcranial direct current stimulation for patients with disorders of consciousness: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2023, doi: 10.3389/fnins.2022.1081278.
63. Thibaut A., Estraneo A., Fiorenza S., Noe E., Llorens R., Ferri J., et al. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Disorders of Consciousness: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *EMJ Neurology*. 2021:38-40, doi: 10.33590/emjneuro/10025835.
64. Carrière M., Mortaheb S., Raimondo F., Annen J., Barra A., Binda Fossati MC., et al. Neurophysiological Correlates of a Single Session of Prefrontal tDCS in Patients with Prolonged Disorders of Consciousness: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Study. *Brain Sci*. 2020;10(7):1-17, doi: 10.3390/brainsci10070469.

65. Huang W., Wannez S., Fregni F., Hu X., Jing S., Martens G., et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial. *Brain Stimul.* 2017;718-20, doi: 10.1016/j.brs.2017.02.001.
66. Naro A., Calabrò RS., Russo M., Leo A., Pollicino P., Quartarone A., et al. Can transcranial direct current stimulation be useful in differentiating unresponsive wakefulness syndrome from minimally conscious state patients? *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(2):159-76, doi: 10.3233/RNN-140448.
67. Thibaut A., di Perri C., Chatelle C., Bruno MA., Bahri MA., Wannez S., et al. Clinical response to tDCS depends on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1116-23, doi: 10.1016/j.brs.2015.07.024.
68. Martens G., Kroupi E., Bodien Y., Frasso G., Annen J., Cassol H., et al. Behavioral and electrophysiological effects of network-based frontoparietal tDCS in patients with severe brain injury: A randomized controlled trial. *Neuroimage Clin.* 2020;28, doi: 10.1016/j.nicl.2020.102426.
69. Martens G., Lejeune N., O'Brien AT., Fregni F., Martial C., Wannez S., et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state. *Brain Stimul.* 2018;11(5):982-90, doi: 10.1016/j.brs.2018.04.021.
70. Hoogendam JM., Ramakers GMJ., di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 2010;95-118, doi: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
71. Cincotta M., Giovannelli F., Chiamonti R., Bianco G., Godone M., Battista D., et al. No effects of 20 Hz-rTMS of the primary motor cortex in vegetative state: A randomised, sham-controlled study. *Cortex.* 2015;71:368-76, doi: 10.1016/j.cortex.2015.07.027.
72. Liu P., Gao J., Pan S., Meng F., Pan G., Li J., et al. Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cerebral Hemodynamics in Patients with Disorders of Consciousness: A Sham-Controlled Study. *Eur Neurol.* 2016;76(1-2):1-7, doi: 10.1159/000447325.
73. Pisani LR., Naro A., Leo A., Aricò I., Pisani F., Silvestri R., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced slow wave activity modification: A possible role in disorder of consciousness differential diagnosis? *Conscious Cogn.* 2015;38:1-8, doi: 10.1016/j.concog.2015.09.012.
74. Piccione F., Cavinato M., Manganotti P., Formaggio E., Storti SF., Battistin L., et al. Behavioral and Neurophysiological Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Minimally

Conscious State: A Case Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(1):98-102.

75. He F., Wu M., Meng F., Hu Y., Gao J., Chen Z., et al. Effects of 20Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: A resting-state electroencephalography study. *Neural Plast*. 2018;2018, doi: 10.1155/2018/5036184.
76. Xia X., Bai Y., Zhou Y., Yang Y., Xu R., Gao X., et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness. *Front Neurol*. 2017;8(MAY), doi: 10.3389/fneur.2017.00182.
77. Naro A., Russo M., Leo A., Bramanti P., Quartarone A., Calabrò RS., et al. A Single Session of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients With Unresponsive Wakefulness Syndrome. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(7):603-13.
78. Pape TLB., Rosenow JM., Patil V., Steiner M., Harton B., Guernon A., et al. RTMS safety for two subjects with disordered consciousness after traumatic brain injury. *Brain Stimul*. 2014;620-2, doi: 10.1016/j.brs.2014.03.007.
79. Hays SA. Enhancing Rehabilitative Therapies with Vagus Nerve Stimulation. s. f., doi: 10.1007/s13311-015-0417-z.
80. Dawson J., Engineer ND., Prudente CN., Pierce D., Francisco G., Yozbatiran N., et al. Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Stroke: One-Year Follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;1545968320924361, doi: 10.1177/1545968320924361.
81. Corazzol M., Lio G., Lefevre A., Deiana G., Tell L., André-Obadia N., et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Current Biology*. 2017;R994-6, doi: 10.1016/j.cub.2017.07.060.
82. He J hong., Yang Y., Wang L bin., Fang J liang., Chen Y yuan., He J hong., et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: The first case report. *Brain Stimul*. 2017;328-30, doi: 10.1016/j.brs.2016.12.004.
83. Noé E., Ferri J., Colomer C., Moliner B., O'Valle M., Ugart P., et al. Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness. *Brain Stimul*. 2020;427-9, doi: 10.1016/j.brs.2019.12.005.
84. Zhou Y-F., Kang J-W., Xiong Q., Feng Z., Dong X-Y. Transauricular vagus nerve stimulation for patients with disorders of consciousness: A randomized controlled clinical trial. *Front Neurol*. 2023;14, doi: 10.3389/FNEUR.2023.1133893/FULL.
85. Feller D., Vinante C., Trentin F., Innocenti T. The effectiveness of median nerve electrical stimulation in patients with disorders

of consciousness: a systematic review. *Brain Inj.* 2021;1-10, doi: 10.1080/02699052.2021.1887522.

86. Ganesan Arumugam., Brammatha., Shivanand., Nidhin Jose., Sashidar. Effect of right side median nerve stimulation along with multi sensory coma stimulation program on level of consciousness and neurobehavioural function among diffuse axonal injury patients.-an experimental study. *International Journal of Physiotherapy and Research.* 2013;3:83-7.
87. Lei J., Wang L., Gao G., Cooper E., Jiang J. Right Median Nerve Electrical Stimulation for Acute Traumatic Coma Patients. *J Neurotrauma.* 2015;32(20):1584-9, doi: 10.1089/neu.2014.3768.
88. Ma H., Fan S., Xu Z., Wan X., Yang Q., Yin Y., et al. Trigeminal nerve stimulation for prolonged disorders of consciousness: A randomized double-blind sham-controlled study. 2023, doi: 10.1016/j.brs.2023.05.002.
89. Monti MM., Schnakers C., Korb AS., Bystritsky A., Vespa PM. Non-Invasive Ultrasonic Thalamic Stimulation in Disorders of Consciousness after Severe Brain Injury: A First-in-Man Report. *Brain Stimul.* 2016;940-1, doi: 10.1016/j.brs.2016.07.008.
90. Cain JA., Spivak NM., Coetzee JP., Crone JS., Johnson MA., Lutkenhoff ES., et al. Ultrasonic thalamic stimulation in chronic disorders of consciousness. *Brain Stimul.* 2021;301-3, doi: 10.1016/j.brs.2021.01.008.
91. Vanzan S., Wilkinson D., Ferguson H., Pullicino P., Sakel M. Behavioural improvement in a minimally conscious state after caloric vestibular stimulation: Evidence from two single case studies. *Clin Rehabil.* 2017;31(4):500-7, doi: 10.1177/0269215516646167.
92. Schiff ND., Giacino JT., Kalmar K., Victor JD., Baker K., Gerber M., et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature.* 2007;448(7153):600-3.
93. McLardy T., Ervin F., Mark V., Scoville W., Sweet W. Attempted inset-electrodes-arousal from traumatic coma: neuropathological findings. *Trans Am Neurol Assoc.* 1968;93:25-30.
94. Hassler R., Ore GD., Dieckmann G., Bricolo A., Dolce G. Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1969;27(3):306-10, doi: 10.1016/0013-4694(69)90060-1.
95. Tsubokawa T., Yamamoto T., Katayama Y., Hirayama T., Maejima S., Moriya T. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: Follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj.* 1990;4(4):315-27, doi: 10.3109/02699059009026185.

96. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1129. Blackwell Publishing Inc.; 2008. p. 105-18.
97. Magrassi L., Maggioni G., Pistarini C., di Perri C., Bastianello S., Zippo AG., et al. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *J Neurosurg*. 2016;125(4):972-81, doi: 10.3171/2015.7.JNS15700.
98. Vanhoecke J., Hariz M. Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Systematic review of cases and ethics. *Brain Stimul*. 2017;1013-23, doi: 10.1016/j.brs.2017.08.006.
99. Eskandar E., Chudy D., Deletis V., Almahariq F., Marčinković P., Škrlin J., et al. Thalamic stimulation in vegetative or minimally conscious patients. *J Neurosurg*. 2018;1187-8, doi: 10.3171/2017.3.JNS162558.
100. Lemaire JJ., Sontheimer A., Pereira B., Coste J., Rosenberg S., Sarret C., et al. Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(11):1372-84, doi: 10.1002/acn3.648.
101. Bourdillon P., Hermann B., Sitt JD., Naccache L. Electromagnetic Brain Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness. *Front Neurosci*. 2019;13, doi: 10.3389/fnins.2019.00223.
102. Rezaei Haddad A., Lythe V., Green AL. Deep Brain Stimulation for Recovery of Consciousness in Minimally Conscious Patients After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Neuromodulation*. 2019;373-9, doi: 10.1111/ner.12944.
103. della Pepa GM., Fukaya C., la Rocca G., Zhong J., Visocchi M. Neuromodulation of Vegetative State through Spinal Cord Stimulation: Where Are We Now and Where Are We Going? *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(5):275-87, doi: 10.1159/000348271.
104. Mattogno PP., Barbagallo G., Iacopino G., Pappalardo G., la Rocca G., Signorelli F., et al. Recovery from chronic diseases of consciousness: State of the art in neuromodulation for persistent vegetative state and minimally conscious state. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, vol. 124. Springer-Verlag Wien; 2017. p. 19-25.
105. Ramdas KN., Guada L., Pafford R., Haussen D., Pattany P., Yavagal DR. Abstract WP145: Intra-arterial Stem Cell Therapy for a Persistent Vegetative State Patient: A DTI Analysis of Recovery. *Stroke*. 2016;47(suppl_1), doi: 10.1161/STR.47.SUPPL_1.WP145.
106. Fauzi A Al., Suroto NS., Bajamal AH., Machfoed MH. Intraventricular Transplantation of Autologous Bone Marrow

Mesenchymal Stem Cells via Ommaya Reservoir in Persistent Vegetative State Patients after Haemorrhagic Stroke: Report of Two Cases & Review of the Literature. *J Stem Cells Regen Med.* 2016;12(2):100-4, doi: 10.46582/JSRM.1202014.

107. Tian C., Wang X., Wang X., Wang L., Wang X., Wu S., et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2013;11(2):176-81, doi: 10.6002/ect.2012.0053.
108. Liem NT., Chinh VD., Phuong DTM., Van Doan N., Forsyth NR., Heke M., et al. Outcomes of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Transplantation for Patients in Persistent Vegetative State After Drowning: Report of Five Cases. *Front Pediatr.* 2020;8, doi: 10.3389/FPED.2020.00564.
109. Lombardi FF., Taricco M., de Tanti A., Telaro E., Liberati A. Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;2002(2), doi: 10.1002/14651858.cd001427.
110. Oh H., Seo W. Sensory stimulation programme to improve recovery in comatose patients. *J Clin Nurs.* 2003;12(3):394-404, doi: 10.1046/j.1365-2702.2003.00750.x.
111. di Stefano C., Cortesi A., Masotti S., Simoncini L., Piperno R. Increased behavioural responsiveness with complex stimulation in VS and MCS: Preliminary results. *Brain Inj.* 2012;26(10):1250-6, doi: 10.3109/02699052.2012.667588.
112. Lotze M., Schertel K., Birbaumer N., Kotchoubey B., MD. A long-term intensive behavioral treatment study in patients with persistent vegetative state or minimally conscious state. *J Rehabil Med.* 2011;43(3):230-6.
113. Padilla R., Domina A. Effectiveness of Sensory Stimulation to Improve Arousal and Alertness of People in a Coma or Persistent Vegetative State After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *American Journal of Occupational Therapy.* 2016;70(3):7003180030p1-14.
114. Mitchell S., Bradley VA., Welch JL., Britton PG. Coma arousal procedure: A therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Inj.* 1990;4(3):273-9, doi: 10.3109/02699059009026177.
115. Cheng L., Cortese D., Monti MM., Wang F., Riganello F., Arcuri F., et al. Do sensory stimulation programs have an impact on consciousness recovery? *Front Neurol.* 2018;9(OCT):826, doi: 10.3389/fneur.2018.00826.
116. Pape TLB., Rosenow JM., Steiner M., Parrish T., Guernon A., Harton B., et al. Placebo-Controlled Trial of Familiar Auditory Sensory Training for Acute Severe Traumatic Brain Injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(6):537-47, doi: 10.1177/1545968314554626.

117. Okumura Y., Asano Y., Takenaka S., Fukuyama S., Yonezawa S., Kasuya Y., et al. Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(7):944-50, doi: 10.3109/02699052.2014.888477.
118. Heine L., Castro M., Martial C., Tillmann B., Laureys S., Perrin F. Exploration of functional connectivity during preferred music stimulation in patients with disorders of consciousness. *Front Psychol.* 2015;6(NOV), doi: 10.3389/fpsyg.2015.01704.
119. Park S., Williams RA., Lee D. Effect of Preferred Music on Agitation After Traumatic Brain Injury. *West J Nurs Res.* 2016;38(4):394-410, doi: 10.1177/0193945915593180.
120. O'Kelly J., James L., Palaniappan R., Taborin J., Fachner J., Magee WL. Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious states. *Front Hum Neurosci.* 2013;7(DEC), doi: 10.3389/fnhum.2013.00884.
121. Raglio A., Guizzetti GB., Bolognesi M., Antonaci D., Granieri E., Baiardi P., et al. Active music therapy approach in disorders of consciousness: a controlled observational case series. *J Neurol.* 2014;2460-2, doi: 10.1007/s00415-014-7543-0.
122. Magee WL. Development of a music therapy assessment tool for patients in low awareness states. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(4):319-24.
123. Matsumoto-Miyazaki J., Asano Y., Ikegame Y., Kawasaki T., Nomura Y., Shinoda J. Acupuncture Reduces Excitability of Spinal Motor Neurons in Patients with Spastic Muscle Overactivity and Chronic Disorder of Consciousness Following Traumatic Brain Injury. *J Altern Complement Med.* 2016;22(11):895-902, doi: 10.1089/ACM.2016.0180.
124. Hediger K., Petignat M., Marti R., Hund-Georgiadis M. Animal-assisted therapy for patients in a minimally conscious state: A randomized two treatment multi-period crossover trial. *PLoS One.* 2019;14(10), doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0222846.
125. Liu YS., Liu Z bo., Yang Z., Zhao L., Li HL. Clinical efficacy of hyperbaric oxygen combined with different timings of right median-nerve electrical stimulation in patients with brain injury-induced disorders of consciousness. *Brain Behav.* 2022;12(9), doi: 10.1002/BRB3.2716.

4 RESUMEN DE RECOMENDACIONES

DIMENSIÓN I: EVALUACIÓN CLÍNICA

¿Cuáles son los aspectos clínicos relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

Recomendación 1 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- El diagnóstico de los pacientes con alteración de la consciencia es eminentemente clínico, y se basa en la observación -empleando preferentemente escalas clínicas estandarizadas y validadas- de las conductas, acciones, u otros actos, que estos pacientes pueden presentar, tanto de forma espontánea como dirigida, ante estímulos de complejidad creciente del entorno.

Aspectos relevantes referentes a la valoración clínica

Quién debe realizarla

Recomendación 2 (Grado acuerdo: 90%, puntuación: 8.5/9)

- La valoración de los pacientes en EAC requiere un abordaje transdisciplinar por un equipo de profesionales con formación especializada en el manejo de pacientes de alta complejidad clínica y neurológica.

Cómo debe realizarse

Recomendación 3 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- De forma sistemática, empleando siempre que sea posible, escalas clínicas u otras herramientas estandarizadas que hayan sido validadas clínicamente en esta población y de acuerdo a los criterios clínicos publicados en las guías basadas en la evidencia existentes.

Recomendación 4 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Se recomienda el uso de la escala CRS-R u otras escalas validadas (como la escala FOUR en la fase aguda), incluyendo tanto la puntuación total como los datos de cada subapartado.

Recomendación 5 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Dado que las respuestas visuales son las que con mayor frecuencia marcan el cambio clínico de EV/SVSR a EMC, es imprescindible valorar de forma exhaustiva y repetida, la posible presencia de problemas visuales, asegurar la apertura ocular

durante los periodos de evaluación, y valorar específicamente la fijación y el seguimiento visual tanto en el plano horizontal como vertical (empleando en caso necesario un espejo u objetos-imágenes personalizados).

Recomendación 6 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.3/9)

- Siempre que sea posible debe evaluarse la presencia de dolor (para ello recomendamos el empleo de escalas adaptadas a esta población como la NCS-R).

Recomendación 7 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La valoración debe tener en cuenta los posibles factores de confusión, incluyendo entre otros el efecto de posibles fármacos sedantes u otras causas reversibles o tratables de descenso del nivel de consciencia (tóxicos/drogas, etc.), así como la presencia de complicaciones médicas (causas metabólicas, procesos infecciosos, etc.), complicaciones neurológicas (especialmente la posible presencia de alteraciones motoras, o la posibilidad de crisis epilépticas pero también descartando posibles alteraciones de pares craneales, déficits cognitivos, comunicativos, sensitivos o sensoriales), que puedan interferir en la valoración o modificar las respuestas clínicas observables.

Recomendación 8 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- La valoración debe tener en cuenta los posibles distractores ambientales (postura, iluminación, ruido, temperatura, etc.) que puedan disminuir el número o la calidad de respuestas.

Recomendación 9 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- Antes de llevar a cabo una valoración reglada, se debe favorecer la interacción con el paciente tratando de aumentar su nivel de alerta (empleando protocolos como por ejemplo el descrito en la CRS-R), y siempre teniendo en cuenta que debe evitarse la sobreestimulación, dado que ello podría condicionar el número o la calidad de las respuestas del paciente durante la valoración.

Recomendación 10 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- La valoración debe tener en cuenta la información aportada por familiares y otros allegados cercanos, dado que pueden aportar estímulos emocionales relevantes para el paciente, que no suelen estar incluidos en escalas estandarizadas.

Recomendación 11 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- La valoración debe tener en cuenta también los movimientos espontáneos y las respuestas motoras automáticas (que no tienen por qué ser intencionales), que pueden presentar estos pacientes (p. ej., intentos de retirada de sondas en el contexto de agitación, movimientos de rascado facial, movimientos de extremidades como cruce de piernas, prensión o agarre de sá-

banas u otros elementos del entorno, etc.) así como cualquier otro movimiento de localización de estímulos que puedan indicar cierto grado de preservación de la consciencia.

Cuando debe realizarse

Recomendación 12 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La valoración clínica, incluyendo los aspectos arriba referenciados, debe formar parte del protocolo habitual de evaluación del paciente en EAC desde la fase aguda con el objetivo de guiar el manejo clínico y facilitar el proceso de toma de decisiones.

Recomendación 13 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- La valoración clínica, incluyendo los aspectos arriba referenciados, debe realizarse de forma repetida y con los descansos necesarios para evitar la fatiga por sobreestimulación (se recomienda realizar un mínimo de cinco valoraciones en un plazo aproximado de entre 10-21 días antes de establecer un diagnóstico clínico inicial). En cualquier caso, nunca debe establecerse un diagnóstico definitivo con los datos de una única valoración aislada.

Recomendación 14 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.5/9)

- Durante la fase aguda, la periodicidad de las valoraciones debe establecerse de forma individualizada acorde a los objetivos propuestos y al menos con la suficiente periodicidad como para definir una trayectoria de recuperación (si es que existe) o la respuesta individualizada a un tratamiento (en caso de realizarse). Una vez establecido el diagnóstico de EAC prolongado (+4 semanas desde la lesión), debería asegurarse al menos una valoración al mes y a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio de la lesión y posteriormente al menos anualmente o ante cualquier cambio (mejoría o empeoramiento) sustancial en el estado clínico del paciente.

DIMENSIÓN II: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

¿Qué exploraciones complementarias deben emplearse en la evaluación de esta población?

Recomendación 15 (Grado acuerdo: 90%, puntuación: 8.3/9)

- Las exploraciones complementarias, incluyendo algunas técnicas de neuroimagen estructural (RM), funcional (fMRI y PET), u otras exploraciones neurofisiológicas (EEG, q-EEG, PEA, PEV, PESS, P300, MMN), se consideran herramientas de ayuda diagnóstica cuya información no sustituye la información clínica, pero puede ser útil para:

1. Complementar la información de la valoración clínica (p. ej.: determinar la naturaleza y extensión de la lesión cerebral que genera dicha condición clínica).
2. Ayudar en los casos en los que la validez de la información clínica sea cuestionable (p. ej.: identificar déficits sensoriales o posibles déficits neurológicos que podrían alterar las respuestas clínicas observables).
3. Servir de diagnóstico ante la sospecha de procesos intercurrentes que puedan estar agravando o provocando la situación clínica del paciente (p. ej.: actividad de fondo y reactividad del EEG estándar para descartar estatus no convulsivo, TC/RM para descartar hidrocefalia activa, etc.).

Recomendación 16 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.3/9)

- Los paradigmas funcionales para la detección de casos de cognición-encubierta/disociación cognitivo-motora, mediante EEG, fMRI o PET, u otras técnicas como los paradigmas de EEG acoplados a TMS, no sustituyen al diagnóstico clínico. Estas técnicas, pueden emplearse por aquellos equipos expertos, como ayuda diagnóstica, sobre todo en pacientes con diagnóstico clínico de EV/SVSR y EMC-, en los que puede ser difícil la detección de signos de interacción con el entorno mediante escalas clínicas, y siempre teniendo en cuenta la sensibilidad/especificidad descrita en la literatura para dichas pruebas, y su valor clínico.

DIMENSIÓN III: PRONÓSTICO

¿Cuál es el pronóstico en términos de mortalidad, recuperación de la consciencia y funcionalidad de estos pacientes? ¿Qué variables predictoras deben tenerse en cuenta en cada uno de estos aspectos?

Recomendación 17 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- Desde la fase aguda, el pronóstico en pacientes en EAC, siempre debe establecerse teniendo en cuenta los datos existentes en la literatura en base a la mejor evidencia clínica disponible.

Recomendación 18 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- En la medida de lo posible, nuestra predicción debe acompañarse de un grado de precisión o certeza, de acuerdo a lo previamente publicado en las guías disponibles y teniendo en cuenta que a nivel individual los resultados pueden variar respecto a lo publicado en estudios grupales.

Recomendación 19 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La comunicación de aspectos relacionados con el pronóstico a familiares, cuidadores o a otros profesionales, debe realizarse de manera regular y de forma que se asegure que la información clínica proporcionada es comprensible para ellos.

Aspectos relevantes referentes al pronóstico en estos pacientes

Predictores

Recomendación 20 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Los predictores clínicos tradicionalmente asociados a un mejor pronóstico son la edad (mejor pronóstico cuanto menor edad del paciente en el momento de la lesión), la etiología (mejor pronóstico en los casos secundarios a un TCE frente al resto de etiologías) y la cronicidad (mayor posibilidad de recuperación cuanto menos se prolongue la alteración de la consciencia).

Recomendación 21 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- La situación clínica, especialmente la puntuación de las escalas de valoración, la progresión en las puntuaciones a lo largo del tiempo, o la calidad y cantidad de respuestas objetivadas en dichas escalas (visuales, auditivas, motoras, comunicativas, etc.) son aspectos pronósticos de gran relevancia.

Recomendación 22 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Globalmente, los pacientes en EMC+ tienen un mejor pronóstico de recuperación que aquellos en EMC- y estos a su vez tienen un pronóstico de recuperación mejor que aquellos en EV/SVSR. No obstante, debe tenerse en cuenta que, los pacientes en EAC pueden fluctuar entre las distintas categorías diagnósticas, especialmente en los periodos más agudos.

Recomendación 23 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.4/9)

- La información procedente de algunas exploraciones complementarias (extensión de la perfusión en SPECT, grado de metabolismo en PET, extensión y localización de lesiones en neuroimagen, patrón y reactividad en EEG, latencia e intensidad de potenciales evocados somatosensoriales, actividad en paradigmas activos/pasivos de fMRI/EEG, P300 y/o MMN), no sustituye la información clínica, pero puede ser útil para aumentar el grado de certeza con el que establecemos nuestro pronóstico.

Resultado de la predicción

Recomendación 24 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Aunque existen casos de recuperación tardía de la consciencia (>3 meses en casos no traumáticos y >12 meses en casos traumáticos), estos casos suelen estar asociados a un pronóstico de dependencia funcional de segunda persona prolongado.

Recomendación 25 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- El diagnóstico de EAC prolongado (>28 días) está asociado a una marcada discapacidad a largo plazo, por lo que los familiares de estos pacientes deben ser asesorados de forma precoz con el objetivo de:
 - Buscar recursos asistenciales y planificar la ubicación final del paciente, la necesidad de cuidadores y los cuidados necesarios a largo plazo que van a ser necesarios.
 - Cumplimentar los tramites médico-legales, relacionados con la toma de decisiones médicas.
 - Acceder a los diferentes beneficios sociales/fiscales que se asocian a la situación de discapacidad en su entorno.

Recomendación 26 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- La mortalidad a corto-medio-largo plazo es mayor en los pacientes en EV/SVSR que en aquellos en EMC (según los últimos estudios en torno al 40% versus 15%, respectivamente, a los 24 meses de la lesión inicial).

Recomendación 27 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- Dado que se han descrito numerosos casos de recuperación tras 3 meses en EV/SVSR en pacientes de origen no traumáticos y tras 12 meses en casos de origen post-traumático, el término "permanente" no debe ser empleado. Después de ese tiempo, debe emplearse el término "crónico" acompañado de la cronicidad o duración del proceso o el momento en que aconteció la lesión.

DIMENSIÓN IV: INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

¿Cuáles son los aspectos clínicos relevantes que deben tenerse en cuenta en la valoración de estos enfermos?

Consideraciones generales

Recomendación 28 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- El tratamiento de los pacientes en EAC prolongado requiere un abordaje transdisciplinar por un equipo de profesionales con

formación especializada en el manejo de pacientes con discapacidad neurológica compleja incluyendo la identificación, prevención y tratamiento de las posibles complicaciones médicas que suelen aparecer en esta población, así como en la evaluación y seguimiento de las respuestas clínicas que este tipo de pacientes suele presentar.

Recomendación 29 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- Los profesionales clínicos responsables de estos pacientes, deben identificar de forma temprana las voluntades anticipadas del paciente (sí las hubiera) y las preferencias de sus familiares/responsable legal y reevaluarlas periódicamente con el fin de que sirvan de orientación y guía en el proceso de toma de decisiones.

Recomendación 30 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- Los profesionales clínicos responsables de estos pacientes, deben asesorar e informar a las familias/responsable legal del paciente sobre las limitaciones existentes respecto al grado de evidencia de eficacia de los diferentes tratamientos posibles y de los riesgos potenciales asociados a las intervenciones que carecen de evidencia de uso.
- Cuando se hable de cualquier tratamiento aplicado a esta población, los profesionales clínicos deben proporcionar a las familias/responsable legal del paciente, información basada en evidencia sobre los beneficios y posibles riesgos de un tratamiento concreto y el nivel de incertidumbre asociado a la intervención propuesta, teniendo especialmente en cuenta que estos se encuentran en situación de especial vulnerabilidad debido a la gravedad y a la incertidumbre asociada a esta situación clínica.
- Los profesionales clínicos deben advertir a las familias que, en muchos casos, es difícil discernir si las mejoras observadas, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, fueron causadas por una intervención específica o por efecto de una recuperación espontánea.

Recomendación 31 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 9/9)

- Debe establecerse un contacto periódico entre el equipo clínico y los familiares para proporcionar apoyo y facilitar el intercambio de información en ambos sentidos. Se debe ofrecer a la familia un programa de apoyo que incluya:
 - Información sobre el estado clínico y pronóstico, así como del plan terapéutico previsto.
 - Formación sobre aquellas tareas o actividades que puedan realizar con el paciente.

- Apoyo emocional.
- Información práctica sobre gestiones administrativas y burocráticas relacionadas con el cuidado de pacientes de alta dependencia.

Recomendación 32 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.5/9)

- Una vez superada la fase inicial, los pacientes en EAC seguirán necesitando un programa de terapia de mantenimiento y un seguimiento especializado tanto para vigilar los signos de recuperación de la consciencia en caso de que aparezcan como para el manejo de otras complicaciones frecuentes en esta población.

Intervención farmacológica

Recomendación 33 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- En los pacientes en EAC (SVSR o EMC) de origen traumático con una cronicidad entre 4 y 16 semanas después de la lesión, existe suficiente evidencia como para recomendar el uso de amantadina (hasta 200mg dos veces al día siguiendo las recomendaciones publicadas) para acelerar la recuperación funcional y reducir el grado de discapacidad en las primeras fases de la recuperación, y siempre tras determinar que no existen contraindicaciones médicas ni otros riesgos específicos para el uso del fármaco.

Recomendación 34 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- Diversos estudios han demostrado el beneficio de:
 - Amantadina en los casos que no sean debidos a un traumatismo o fuera del periodo de 4-16 semanas desde el inicio.
 - Zolpidem (ensayo con dosis única 10mg y continuación o ascenso en función de resultados).
 - L-dopa o agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes con lesiones de predominio en las vías dopaminérgicas y signos de parkinsonismo asociado.
 - Estimulantes, en los casos en los que los fármacos previos no hayan tenido el efecto esperado.

Sin embargo, la calidad metodológica de muchos de estos estudios se considera baja, por lo que, en la actualidad, no existe suficiente evidencia para realizar una recomendación formal con respecto al uso de los mismos. El empleo de cualquiera de estas opciones, debe realizarse en base a lo que se considere más beneficiosos para el paciente, en coordinación con el familiar/responsable legal directo, siempre y cuando el riesgo de efectos adversos sea bajo y dentro de un diseño de intervención que permita establecer de forma razona-

ble e individualizada los efectos positivos y negativos del tratamiento y siempre teniendo en cuenta lo referido en el apartado de “*consideraciones generales*” (p. ej.: experiencia clínica, coste-beneficio, posibles efectos secundarios, evidencia de efectividad, ajuste de expectativas, etc.).

Recomendación 35 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.6/9)

- Los profesionales clínicos responsables del cuidado de pacientes en EAC deben informar a las familias de que no existen un grado de certeza suficiente como para conocer con exactitud el grado de dolor y sufrimiento que pueden experimentar los pacientes en este estado. Si existen indicios de dolor o sufrimiento o si existe un motivo razonable para sospechar que el paciente experimenta dolor, debería proponerse, siempre teniendo en cuenta lo referido en el apartado de “*consideraciones generales*”, un ensayo con analgésicos, independientemente del nivel de consciencia.

Estimulación no invasiva

Recomendación 36 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.4/9)

- En la actualidad no existe evidencia científica suficiente para realizar una recomendación formal con respecto a estas técnicas. Considerando el perfil de seguridad y a la espera de que futuros estudios de mayor calidad metodológica confirmen o no su utilidad clínica, parece que estas técnicas, especialmente la tDCS, podrían incluirse en el arsenal terapéutico de estos pacientes, especialmente de aquellos en EMC en los que existe una preservación parcial estructural y funcional de las áreas estimuladas y de sus conexiones con otras regiones cerebrales críticas para la recuperación de la consciencia, siempre y cuando se cumpla lo estipulado en “*consideraciones generales*”.

Estimulación invasiva y terapia celular

Recomendación 37 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.8/9)

- En la actualidad solo se recomienda el empleo de estas técnicas, siempre que se realicen en el contexto de ensayos clínicos realizados por equipos con experiencia contrastada y siempre bajo la supervisión de los organismos reguladores nacionales pertinentes.

Otros aspectos

- Cualquiera de las intervenciones debe realizarse teniendo en cuenta que los pacientes con EAC se benefician de un entorno y un nivel de estimulación que tenga en cuenta las siguientes premisas:

Recomendación 38 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Evitar la sobreestimulación.

Recomendación 39 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.7/9)

- La estimulación debe centrarse preferentemente en aquellas sensaciones que resultan agradables.

Recomendación 40 (Grado acuerdo: 100%, puntuación: 8.9/9)

- Se les debe facilitar un programa progresivo para aumentar la tolerancia a la sedestación y a la bipedestación (ortostatismo), que les permita el acceso a un mayor número de estímulos ambientales con el objetivo de aumentar el nivel de alerta, mantener los reflejos posturales, la función intestinal y vesical, el trofismo muscular y la calidad ósea.

5. ANEXO I

ESCALA DE RECUPERACIÓN DEL COMA REVISADA (CRS-R)							
Paciente:	Fecha lesión:						
Etiología:	Examinador:						
Fecha valoración:							
FUNCION AUDITIVA							
4 – Movimiento consistente a la orden +1							
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 @EXIT							
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 @EXIT							
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							

(-) Estado de Mínima Conciencia-. (+) Estado de Mínima Conciencia +. (@EXIT) salida de Estado de Mínima Conciencia. (!) algunos estudios proponen también este elemento como salida de EMC.

FUNCIÓN AUDITIVA

Valor	Elemento	Método	Respuesta
4	Movimiento Consistente a la orden	Observe la frecuencia de aparición de movimientos espontáneos durante un minuto. (De acuerdo con el protocolo de <i>Observación Basal y Protocolo de Comprensión de órdenes</i>) 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. 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. 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	Respuestas claras, precisas y adecuadas que ocurran dentro de los 10 segundos siguientes de los 4 intentos administrados. La puntuación máxima solo se adjudicará cuando los 4 intentos de las 2 órdenes diferentes son realizados.

		procedimiento anterior con la instrucción de tocar el otro objeto en ambos intentos. Administrar 2 ensayos por objeto para un total de 4 intentos. 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 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., una 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
<u>1. Órdenes relacionadas con objetos</u> A. Movimiento ocular Mira a (nombre del objeto 1) Mira a (nombre del objeto 2) 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) 2. Órdenes no relacionadas con objetos A. Movimiento ocular ¡No! me mires Mira hacia arriba (al techo) Mira hacia abajo (al suelo) B. Movimiento del miembro a la orden Toca mi mano Toca tu nariz Mueve tu (nombrar una parte del cuerpo). C. Movimiento oral o vocalización a la orden Saca la lengua Abre la boca Cierra la boca Dí "aaaa"				
Apertura ocular espontánea	SI:		No:	
Seguimiento visual espontáneo	SI:		No:	
Postura en reposo				
MSD				
MID				
MSI				
MII				

FUNCIÓN VISUAL

Valor	Elemento	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	- 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 (p. 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.	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. Y El movimiento se ejecuta correctamente en al menos 3 de los 4 intentos administrados.

3	Seguimiento visual	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. 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. Repita el procedimiento de manera que haga 2 intentos en cada plano.	Los ojos deben seguir al espejo 45° sin perder la fijación en 2 ocasiones en cualquier dirección. Si el criterio anterior no lo cumple, repetir el procedimiento tapando un ojo cada vez (puede usar un parche).
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 ítem, en al menos 2 ocasiones con cualquiera de los ojos.
0	No hay respuesta	Igual a lo anterior.	No hay respuesta.

FUNCIÓN MOTORA

Valor	Elemento	Método	Respuesta
6	Uso funcional del objeto	Seleccione 2 objetos comunes (p. 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. Repita el mismo procedimiento con cada objeto un total de 2 intentos con cada objeto.	Los movimientos ejecutados son generalmente compatibles con la función específica de cada objeto (p. ej.: el peine es colocado cerca de la cabeza) en los 4 intentos administrados. Si el paciente no pudiera sostener el objeto por una incapacidad neuromuscular, se anotará en el registro y el ítem no debería ser puntuado.
5	Respuesta motora automática	Observe los automatismos motores tales como rascarse la nariz, coger la barandilla de la cama, etc. que ocurren espontáneamente durante la valoración. Si espontáneamente no se observan automatismos motores, hágale un gesto familiar (p. ej.: saludar) asociado a las siguientes órdenes alternas: 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) En pacientes con movilidad de miembros limitada se pueden utilizar objetos que involucran actividad oromotora (p. ej.: cuchara). Ponga	Se observan al menos dos automatismos motores durante la sesión y cada episodio puede ser claramente diferenciado de una respuesta refleja. Ela paciente hace el gesto (p. ej.: saluda) en los intentos 2 y 4 (independientemente de los intentos 1 y 3.)

		el objeto enfrente de la boca del paciente sin tocarle y adminístrele las siguientes series de órdenes alternas: 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"	El paciente hace el patrón de movimiento oral (p. 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).
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 de estímulos dolorosos	Extienda las cuatro extremidades del paciente. Ejercer presión (p. ej.: 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 (p. 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	Elemento	Método	Respuesta
3	Verbalización inteligible	1. Dígame al paciente: "Me gustaría oírle la voz". A continuación, estimúlele seleccionando 1 de las 3 opciones Auditivas y 1 de las 3 opciones Visuales. 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. Auditiva: c. ¿Cómo te llamas? d. ¿Cómo estás hoy? e. ¿Dónde vives? Visual: a. ¿Cómo le llamarías a esto? (mantener un objeto a la izquierda y derecha del campo visual del paciente durante 10 segundos). 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). c. ¿Qué parte de mi cuerpo es esta? (señalar la nariz colocándonos en el campo intermedio del paciente)	Se deben cumplir cada uno de los siguientes criterios: 1. Cada una de las verbalizaciones debe al menos consistir en una C-V-C (Consonante – Vocal – Consonante). (p. ej.: PA: no sería válido; PAN: sí es válido). Asegúrese que los objetos elegidos tienen dicha secuencia. Y 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 porque hacer referencia al contexto/entorno pero deben ser completamente inteligibles. Y 3. Las palabras tanto escritas como mediante tablero de comunicación son aceptadas. Cualquier verbalización que ocurra espontáneamente en cualquier otro momento fuera de la valoración pero fuera adecuada recibirá la puntuación de 3.

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)

Valor	Elemento	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 (p. ej.: preguntas) y no ante estímulos auditivos no-específicos (p. 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? Dando palmadas
¿Me estoy tocando la nariz? (tocándote la nariz).	¿Estoy dando palmadas? Dando palmadas
¿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? Dando palmadas
¿Me estoy tocando la oreja? (tocándote la oreja)	¿Estoy dando palmadas? Sin dar palmadas

PROTOCOLO DE FACILITACION DEL NIVEL DE ALERTA

GUIA DE ADMINISTRACION

1. El objetivo de esta intervención es prolongar al máximo el periodo de tiempo en el que el paciente esta alerta (p. ej.: tiempo en que mantiene los ojos abiertos).
2. El protocolo se administra en cualquier momento en que se observe que el paciente:
 - 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:
 - Vuelve a cerrar los ojos.

Y/O

- Las respuestas conductuales cesan aún cuando mantiene los ojos abiertos.
-

INTERVENCION

Presión Profunda:

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 (p. ej.: calcificaciones) previo a la intervención.
 2. Continuar el mismo procedimiento del punto 1) en el lado contralateral.
-

NIVEL DE ALERTA			
Valor	Elemento	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.



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEURORREHABILITACIÓN**

www.neuro-reha.com



Sociedad Española de Neurorrehabilitación

Avalada por:

