

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología y Medicina Física



La Tomografía de Emisión de Positrones en el estudio del Traumatismo Craneoencefálico Severo

TESIS DOCTORAL

Pablo Sopena Novales

Dirección:

Nicolás Olea Serrano

José Manuel Llamas Elvira

Manuel Gómez Rio

2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Pablo Sopena Novales
D.L.: GR 3479-2010
ISBN: 978-84-693-5215-1

NICOLÁS OLEA SERRANO, CATEDRÁTICO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis, titulada “La Tomografía de Emisión de Positrones en el estudio del Traumatismo Craneoencefálico severo” ha sido realizada por D. Pablo Sopena Novales bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne méritos suficientes para que su autor pueda obtener el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Granada a de 2010.

Firmado: Nicolás Olea Serrano

JOSE MANUEL LLAMAS ELVIRA, PROFESOR ASOCIADO EN CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis, titulada “La Tomografía de Emisión de Positrones en el estudio del Traumatismo Craneoencefálico severo” ha sido realizada por D. Pablo Sopena Novales bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne méritos suficientes para que su autor pueda obtener el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Granada a de 2010.

Firmado: José Manuel Llamas Elvira

MANUEL GÓMEZ RIO, DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis, titulada “La Tomografía de Emisión de Positrones en el estudio del Traumatismo Craneoencefálico severo” ha sido realizada por D. Pablo Sopena Novales bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne méritos suficientes para que su autor pueda obtener el Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Granada a de 2010.

Firmado: Manuel Gómez Rio

Agradecimientos

Estos agradecimientos son para quienes de un modo u otro han contribuido en la realización de este trabajo, ya que sin todos vosotros, esta tesis no hubiera sido posible.

A mis directores de tesis: al **Dr. Manuel Gómez Rio** por su exquisita labor para calar lo personal y lo profesional. Al **Dr. José Manuel Llamas**, por su tranquila guía y desbordante generosidad. Al **Dr. Nicolás Olea** por sus acertados comentarios y necesarias correcciones, gracias sinceramente a todos por convertir esta tesis en una realidad.

A todos los compañeros del **Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset** por su ánimo y su capacidad de crear un buen ambiente.

Quiero mostrar mi gratitud al personal al **Servicio de Medicina Nuclear del Hospital 9 de Octubre** y especialmente a **Carlos Martinez**, por las ayudas de última hora. Gracias a todos por facilitarme no solo el acceso a todos los datos que necesitaba sino también por solucionarme las dudas.

También, quiero hacer extensivo mis agradecimientos, como no podía ser de otra forma, a los miembros de los **Servicios de Daño Cerebral del Hospital Valencia al Mar y del Hospital de Aguas Vivas (Hospitales NISA)**. Destacando al **Dr. Enrique Noé** quien ha tenido la pericia para guiarme por el mundo clínico del daño cerebral.

Al **Dr. Salvador Peiró** del Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), por sus conocimientos en metodología estadística y por su inestimable ayuda.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, por acogerme como a uno más.

A mis amigos por su amistad.

A mi familia por el apoyo incondicional.

Y a Jessi, por todo.

ÍNDICE

Índice	
Índice de figuras	15
Índice de tablas	17
Índice de abreviaturas y acrónimos	18
Introducción	
Proemio	INT.2
<u>1.1. Traumatismo craneoencefálico: Definición y concepto</u>	INT.3
<u>1.2. Aspectos epidemiológicos y relevancia clínica del TCE</u>	INT.3
<u>1.3. Fisiopatología del TCE</u>	INT.5
1.3.1. Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral	INT.6
1.3.2. Alteraciones de la presión intracraneal	INT.7
1.3.3. Alteraciones del metabolismo cerebral	INT.7
<u>1.4. Patología del TCE</u>	INT.9
1.4.1. Introducción	INT.9
1.4.2. Daño cerebral primario	INT.10
1.4.3. Daño cerebral secundario	INT.14
<u>1.5. Diagnóstico del TCE</u>	INT.14
1.5.1. Introducción	INT.14
1.5.2. Clínica, síntomas y signos.	INT.14
1.5.2.1. La escala de coma de Glasgow (ECG)	INT.17
1.5.2.2. Índice de Barthel	INT.21
1.5.3. Neuroimagen estructural	INT.25
1.5.3.1. Tomografía Axial Computarizada (TAC)	INT.25
1.5.3.1.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la TAC en el TCE</i>	INT.30
1.5.3.2. La Resonancia Magnética (RM)	INT.32
1.5.3.2.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la RM en el TCE</i>	INT.44
1.5.3.3. Clasificación de los TCE en neuroimagen estructural: TCDB	INT.45
1.5.4. Neuroimagen funcional	INT.50
1.5.4.1. La Resonancia Magnética espectroscópica (MRS)	INT.50
1.5.4.1.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la MRS en el TCE</i>	INT.51
1.5.4.2. La Resonancia magnética funcional (f-MRI)	INT.52
1.5.4.2.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la f-MRI en el TCE</i>	INT.53
1.5.4.3. La Resonancia magnética de difusión (DWI) y del tensor de difusión (DTI)	INT.53
1.5.4.3.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la DWI y del DTI en el TCE</i>	INT.54
1.5.4.4. La Magnetoencefalografía (MEG)	INT.54
1.5.4.4.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la MEG en el TCE</i>	INT.55
1.5.4.5. La Tomografía de emisión de fotón único (SPECT)	INT.55
1.5.4.5.1. <i>Aplicaciones y limitaciones de la SPECT en el TCE</i>	INT.57
1.5.4.6. La Tomografía de emisión de positrones (PET)	INT.58

1.5.4.6.1. Radionucleidos y radiofármacos	INT.58
1.5.4.6.2. La producción de ¹⁸ F-FDG	INT.59
1.5.4.6.3. El fenómeno de aniquilación: los positrones	INT.61
1.5.4.6.4. La detección: el fenómeno de la coincidencia	INT.62
1.5.4.6.5. La detección: los equipos	INT.63
1.5.4.6.6. La adquisición: modo 2D y 3D	INT.65
1.5.4.6.6. La multimodalidad: PET-TAC	INT.66
1.5.4.6.7. La imagen PET cerebral normal	INT.67
1.5.4.6.8. Aplicaciones y limitaciones de la PET en el TCE	INT.68
Corolario	INT.72

Hipótesis y objetivos

<u>2.1. Hipótesis</u>	HYO.2
<u>2.2. Objetivos</u>	HYO.2
2.2.1. Objetivo General	HYO.2
2.2.2. Objetivos específicos	HYO.2

Material y método

<u>3.1. Diseño del estudio</u>	MIM.2
<u>3.2. Ámbito</u>	MIM.2
3.2.1. Ámbito geográfico	MIM.2
3.2.2. Ámbito temporal	MIM.2
<u>3.3. Población diana</u>	MIM.3
<u>3.4. Población Accesible</u>	MIM.4
<u>3.5. Muestreo</u>	MIM.4
3.5.1. Reclutamiento	MIM.4
3.5.2. Estimación del tamaño muestral	MIM.4
<u>3.6. Protocolo de estudio</u>	MIM.4
<u>3.7. Protocolo diagnóstico</u>	MIM.6
3.7.1. Tomografía Axial Computerizada (TAC)	MIM.6
3.7.1.1. Instrumentación	MIM.6
3.7.1.2. Protocolo de realización de la tomografía	MIM.6
3.7.2. Resonancia Magnética (RM)	MIM.6
3.7.2.1. Instrumentación	MIM.6
3.7.2.2. Protocolo de realización de la resonancia	MIM.7
3.7.3. Interpretación de los resultados de la neuroimagen estructural	MIM.7
3.7.4. Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)	MIM.8
3.7.4.1. Instrumentación	MIM.8
3.7.4.2. Protocolo de realización de la PET-FDG	MIM.8
3.7.5. Interpretación de los resultados de la neuroimagen funcional	MIM.10
<u>3.8. Descripción de las Variables y fuentes de información</u>	MIM.12
3.8.1. Variables predictoras secundarias	MIM.12
- Características demográficas	MIM.12
- Gravedad del traumatismo: ECG	MIM.12

- Estado clínico al ingreso: IB-m	MIM.12
- Intervalos entre procedimientos	MIM.12
3.8.2. Variables predictoras principales	MIM.12
<u>3.9. Análisis de los datos</u>	MIM.13
3.9.1. Estadística descriptiva.	MIM.13
3.9.2. Análisis de Concordancia	MIM.13
3.9.3. Análisis de la Asociación-Relación entre variables	MIM.13

Resultados

<u>4.1. Estudio descriptivo</u>	RES.2
4.1.1. Aspectos epidemiológicos de la población de estudio	RES.2
4.1.1.1. Rango temporal	RES.2
4.1.1.2. Gravedad del traumatismo	RES.2
<u>4.2. Descripción de la población</u>	RES.2
4.2.1. Características demográficas	RES.2
4.2.1.1. Sexo	RES.3
4.2.1.2. Edad	RES.3
<u>4.3. Origen del TCE</u>	RES.3
<u>4.4. Gravedad del TCE</u>	RES.4
<u>4.5. Puntuación en la escala de Barthel modificada</u>	RES.4
<u>4.6. Diagnóstico por neuroimagen</u>	RES.5
4.6.1. Intervalos temporales	RES.5
4.6.2. Hallazgos en los procedimientos de neuroimagen	RES.6
4.6.2.1. En la población global	RES.6
4.6.2.2. Subgrupo de pacientes con lesiones focales	RES.10
4.6.2.3. Subgrupo de pacientes con lesiones difusas	RES.16
<u>4.7. Estudio estadísticos</u>	RES.22
4.7.1. Estudio de concordancia	RES.22
4.7.2. Estudio de correlación	RES.25

Discusión

Consideraciones finales	DIS.34
-------------------------	--------

Conclusiones

Anexos

<u>8.1. Escala de coma de Glasgow</u>	ANE.2
<u>8.2. Índice de Barthel modificado</u>	ANE.3

Bibliografía

Índice de figuras

Figura I.1	Mecanismos fisiopatológicos	INT.11
Figura I.2	Mecanismos fisiopatológicos: interrelación entre el daño cerebral 1º y 2º.	INT.13
Figura I.3	Equipos de 1ª (izquierda) y 2ª generación (derecha)	INT.25
Figura I.4	Equipos de 3ª (izquierda) y de 4ª generación (derecha)	INT.26
Figura I.5	TAC helicoidal	INT.26
Figura I.6	TAC multicorte	INT.27
Figura I.7	Voxel y Pixel	INT.28
Figura I.8	UH de las principales estructuras	INT.28
Figura I.9	Movimientos de rotación y precesión	INT.34
Figura I.10	Vector de magnetización (inclinación según RF)	INT.35
Figura I.11	Planos	INT.36
Figura I.12	Vuelta a la magnetización horizontal	INT.36
Figura I.13	Inducción de corriente eléctrica	INT.37
Figura I.14	Imagen en T1. Relajación horizontal	INT.38
Figura I.15	Imagen en T2. Magnetización transversal	INT.40
Figura I.16	Tiempo de repetición	INT.41
Figura I.17	Spin eco	INT.42
Figura I.18	Curva T2	INT.42
Figura I.19	SPECT cerebral de perfusión	INT.57
Figura I.20	Metabolismo de la glucosa y de la FDG	INT.61
Figura I.21	Representación gráfica del fenómeno de aniquilación	INT.62
Figura I.22	Representación gráfica del fenómeno de coincidencia (A), (B), (C)	INT.63
Figura I.23	Detección por coincidencia	INT.64
Figura I.24	Bloque detector y anillos	INT.65
Figura I.25	Cámara PET	INT.65
Figura I.26	Adquisición en 2D (izquierda) y en 3D (derecha)	INT.66
Figura I.27	Equipos PET-TAC	INT.67
Figura I.28	Actividad cerebral y cerebelosa	INT.68
Figura I.29	Cortes transversales	INT.68
Figura I.30	Cortes coronales	INT.68
Figura I.31	Cortes axiales	INT.69
Figura M.1	Flujo de pacientes. Diagrama general	MIM.5
Figura M.2	Áreas corticales	MIM.11
Figura M.3	Áreas subcorticales	MIM.11
Figura M.4	Vermis cerebeloso	MIM.11
Figura R.1	Intervalos (Cronograma)	RES.6
Figura R.2	Hallazgos de la neuroimagen en la población global	RES.7
Figura R.3	Hallazgos de la neuroimagen en el subgrupo de pacientes con lesión focal	RES.11
Figura R.4	Imagen de lesión focal. Atribución de afectación talámica (derecha)	RES.13
Figura R.5	Imagen de lesión focal. Atribución de afectación	RES.14

	talámica (izquierda)	
Figura R.6	Imagen de lesión focal. Atribución de afectación cerebelosa contralateral	RES.14
Figura R.7	Imagen de lesión focal. Afectación cerebelosa ipsilateral	RES.15
Figura R.8	Imagen de lesión focal. Afectación cerebelosa bilateral	RES.15
Figura R.9	Imagen de lesión focal. Afectación vermis	RES.16
Figura R.10	Hallazgos de la neuroimagen en el subgrupo de pacientes con lesiones difusas	RES.17
Figura R.11	Imagen de lesión difusa. Afectación talámica homolateral	RES.19
Figura R.12	Imagen de lesión difusa. Afectación talámica contralateral	RES.19
Figura R.13	Imagen de lesión difusa. Afectación talámica bilateral.	RES.20
Figura R.14	Imagen de lesión difusa. Afectación cerebelosa contralateral	RES.20
Figura R.15	Imagen de lesión difusa. Afectación cerebelosa homolateral	RES.21
Figura R.16	Imagen de lesión difusa. Afectación cerebelosa bilateral	RES.21
Figura R.17	Imagen de lesión difusa. Hipermetabolismo en el vermis	RES.22
Figura R.18	Grado de acuerdo entre la neuroimagen estructural y funcional para el total de las lesiones	RES.23
Figura R.19	Grado de acuerdo entre la neuroimagen estructural y funcional para las lesiones focales	RES.24
Figura R.20	Grado de acuerdo entre la neuroimagen estructural y funcional para las lesiones difusas	RES.24
Figura R.21	Estudio de correlación	RES.25

Índice de tablas

Tabla I.1	Lesiones difusas tipo 1 y 2	INT.47
Tabla I.2	Lesiones difusas tipo 3 y 4	INT.48
Tabla I.3	Lesiones focales	INT.49
Tabla I.4	Propiedades físicas de los principales isótopos emisores de positrones	INT.59
Tabla R.1	Características demográficas	RES.3
Tabla R.2	Origen del TCE	RES.4
Tabla R.3	Índice de Barthel modificado	RES.5
Tabla R.4	Distribución de pacientes según las Categorías TCDB	RES.10
Tabla R. 5	Hallazgos en la PET-FDG en aquellos pacientes con lesiones focales en tálamo y cerebelo en relación al hemisferio dominante	RES.13
Tabla R.6	Hallazgos en la PET-FDG en aquellos pacientes con lesiones difusas en tálamo y cerebelo en relación al hemisferio dominante	RES.22

Índice de abreviaturas y acrónimos

AAN	Academia Americana de Neurología
ACEP	American College of Emergency Physicians
ADC	Aparente coeficiente de difusión
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
APA	American Psychiatric Association
APT	Amnesia postraumática
ATP	Adenosíntrifosfato
AVD	Actividades de la vida diaria
BGO	Germanato de Bismuto
BLOOD	Blood Oxygenation Level Dependent (efecto f-MRI)
CCHR	Canadian CT Head Rule
CDC	Centres for Disease Control
Cho	Colina
CM	Campo Magnético
CMRO ₂	Consumo metabólico cerebral de oxígeno
Cr	Creatina
CRASH	Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury
DAI	Lesión axonal difusa
DE	Desviación estandar
DSM-IV	4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales.
DTI	Resonancia Magnética de Tensor
DWI	Resonancia Magnética de Difusión
^{99m} Tc ECD	^{99m} Tc Etilencisteinato dimero
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EEG	Electroencefalografía
EG	Eco de gradiente
EV	Estado vegetativo
FDA	Food and Drug Administration
¹⁸ F-FDG	2-[¹⁸ F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (Secuencia de RM)
f-MRI	Resonancia Magnética (Funcional)
FSC	Flujo Sanguíneo Cerebral
G	Gauss (Unidad de medida del campo magnético)
GOAT	Escala de Galveston
GSO	Ortosilicato de Gadolinio
^{99m} Tc-HMPAO	^{99m} Tc Hexametilpropilenoamina Oxina
HIC	Hipertensión Intracraneal
IB	Índice de Barthel
IB-m	Índice de Barthel modificado
ICD-10:	Clasificación Estadística de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10ª edición.

IMPACT	Internacional Mission on Prognosis and Análisis of Clinical Trials in TBI
IT	Incapacidad Temporal
DAI	Lesión Axonal Difusa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LSO	Ortosilicato de Lutecio
MEG	Magnetoencefalografía
MRS	Resonancia Magnética espectroscópica
NAA	N-acetil-aspartato
NINDS	Nacional Institute of Neurological Disorders and Stroke
NO	Óxido Nítrico
NOC	The New Orleans Criteria
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAM	Presión arterial media
PET	Positron Emission Tomography (Tomografía de emisión de positrones)
PET-c	Tomografía de Emisión de Positrones por coincidencia
PET-d	Tomografía de Emisión de Positrones con equipo dedicado
PET-TAC	Tomografía de Emisión de Positrones con Tomografía Axial Computarizada
PIC	Presión intracraneal
PPC	Presión de perfusión cerebral
RF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia Magnética
RMin	Estado de respuestas mínimas
SPC	Síndrome postconmocional
SPM	Statistical Parametric Map
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografía de emission de fotón único)
T	Tesla (Unidad de medida del campo magnético)
T1	Tiempo de relajación horizontal
T2	Tiempo de relajación trasversal
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCDB	Traumatic Coma Data Bank
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TCE-Sv	Traumatismo craneoencefálico severo
TE	Tiempo de Eco
TR	Tiempo de Repetición
UH	Unidades Hounsfield
VM	Vector de Magnetización

INTRODUCCIÓN

Proemio

Los traumatismos craneoencefálicos (TCEs) representan la primera causa discapacidad y de muerte en los menores de 45 años [1], y la tercera causa en todos los rangos de edad. Su elevado índice de mortalidad, las prolongadas hospitalizaciones y las graves secuelas resultantes, hacen que los TCEs constituyan un problema sociosanitario de primera magnitud [1,2]. En la última década se han producido avances muy significativos en el conocimiento de su fisiopatología, lo que ha permitido, junto con la aparición de Servicios específicos de daño cerebral, individualizar y racionalizar las medidas terapéuticas y de rehabilitación que han contribuido de forma muy notable a mejorar el pronóstico final de estos pacientes.

Prácticamente desde el inicio del estudio de esta patología mediante procedimientos de imagen se puso en evidencia la dificultad existente para su investigación en base a una relativa discrepancia entre los hallazgos presentes en dichas exploraciones (habitualmente de carácter estructural) y la situación clínica del paciente. Estos hechos sugirieron progresivamente la necesidad de la investigación de dicha patología desde un punto de vista funcional [3].

En nuestro entorno sanitario, los Servicios de Daño Cerebral del grupo NISA (Hospital Valencia al Mar y Hospital de Aguas Vivas) son los receptores de la mayor parte de los TCEs graves de nuestra Comunidad para su tratamiento y rehabilitación. La disponibilidad de una nueva técnica de neuroimagen funcional, la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), marcó el inicio de una estrecha colaboración entre los mencionados Servicios y el de Medicina Nuclear del Hospital 9 de Octubre con el objetivo de estudiar la posible contribución de esta novedosa tecnología en el planteamiento asistencial de estos pacientes. Este marco, acaso excesivamente genérico, es el que alberga el desarrollo del presente trabajo.

1. Introducción

1.1. Traumatismo craneoencefálico: Definición y concepto.

No existe un acuerdo unánime sobre la definición de traumatismo craneoencefálico (TCE) y de hecho, a veces, se usan falsamente como sinónimos los términos de daño o contusión cerebral para referirse al TCE. El primero es un término del todo inadecuado y además obsoleto, ya que describe un traumatismo craneal evidente y el segundo se usa más en el entorno deportivo y emplea habitualmente una clasificación por grados arbitraria.

A pesar de no existir un consenso claro, existen una definición conceptual destacable (y es el punto de partida de la presente memoria) que es la propuesta por la National Head Injury Foundation (1989) que lo define como la afectación del cerebro causada por una fuerza externa que puede producir una disminución o alteración del estado de conciencia y que conlleva una alteración de las habilidades cognitivas o del funcionamiento físico y la de la CDC (Centres for Disease Control) que define al TCE como la aparición de unas lesiones en la cabeza como resultado de un traumatismo o de las fuerzas de aceleración/ desaceleración, con una o más de las siguientes condiciones atribuibles a la lesión de la cabeza: confusión, desorientación, alteración del nivel de la conciencia, amnesia, pérdida de la conciencia o cualquier otra disfunción neuropsicológica o trastorno neurológico.[4]

1.2. Aspectos epidemiológicos y relevancia clínica del TCE

El traumatismo craneoencefálico engloba diversos eventos relativamente heterogéneos que abarcan orígenes tan dispares como los accidentes de tráfico, accidentes laborales, agresiones con violencia o accidentes deportivos, entre otros.

El TCE es un importante problema socio-sanitario en todo el mundo ya que constituye la principal causa de mortalidad y discapacidad en los jóvenes de los países del primer mundo [1,2]. Globalmente, su incidencia está aumentando rápidamente por la incorporación del vehículo motorizado a los países emergentes, por esta razón, la OMS ha estimado que en el 2020 los accidentes de tráfico serán la tercera causa de muerte y/o invalidez [3].

En EEUU la incidencia anual de consultas en los departamentos de urgencias es de 402 por cada 100.000 habitantes y la de ingresos de 85 por 100.000 [5]. En la Unión Europea la incidencia de pacientes hospitalizados como consecuencia de un TCE es de 235 por 100.000 [6], cifra similar a la encontrada en Australia [7]. En nuestro país, no existe un registro específico a nivel nacional de TCE, pero se estima que su incidencia es similar a la de otros países desarrollados. Un 75 % de los TCE son causados por accidentes de tráfico, siendo tres veces más frecuentes en varones, en edades comprendidas entre los 15 y los 29 años y el 20 % de ellos son graves [8,9].

El TCE no es sólo un enorme problema de salud sino que además tiene una vertiente económica en absoluto despreciable en todos los países industrializados. En los EEUU la carga financiera derivada de esta nosología se estima en 60 billones de dólares por año [10] y en los estados de la Unión Europea, la cifra se sitúa entre las tres más altas del gasto sanitario [11]. En nuestro país, teniendo en cuenta solamente los accidentes de tráfico como una de las etiologías más frecuentes del TCE, la Dirección General de Tráfico informó que en 2002 hubo en España 171.000 politraumatizados, lo que ha supuesto un coste económico hospitalario de 180 millones de euros [12]. Se puede estimar que la incidencia anual de TCE en España es del orden de 200 nuevos casos/100.000 habitantes. El 70% de éstos, tienen una buena recuperación, el 9% fallecen antes de llegar al hospital, el 6% lo hacen durante su estancia hospitalaria y el 15% quedan funcionalmente discapacitados en diferentes grados (moderados, graves o vegetativos) [13]. Por discapacidad funcional entendemos la presencia de alguna alteración neurológica que limita la vida normal en diferente medida, desde la necesidad de ayuda para su propio cuidado hasta la reincorporación a su ocupación laboral previa [14,15]. Además, a raíz de un TCE, se pueden producir secuelas psicológicas tales como déficit de memoria, inatención, pensamiento desorganizado, desinhibición, irritabilidad, depresión o impaciencia que convertirán al menos a otro 6% de los no incluidos en la categoría de discapacitados funcionales en inadaptados sociolaborales y familiares, con lo cual la tasa de incapacidad postraumática asciende al 21%. Dos años después del traumatismo, el 84% de los pacientes que sufrieron un TCE-Sv presentan un déficit residual en su funcionamiento cognitivo [14].

El interés en la rehabilitación de los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico ha sido creciente en las últimas dos décadas y varios factores han contribuido a ello. Los porcentajes de supervivencia incluso en el TCE muy severo, han ido incrementándose desde mediados de la década de los 70. A medida que se ha ido comprendiendo mejor la fisiopatología del daño cerebral post-traumático, conforme se han perfeccionado los cuidados médicos en fase crítica que reciben estos pacientes y al disponer de técnicas diagnósticas cada vez más sensibles.

Asociada a esta creciente población de “supervivientes” del TCE, se ha podido avanzar en el conocimiento científico sobre el potencial de reorganización cerebral y la capacidad de recuperación de las funciones cerebrales perdidas [16]. Por otro lado, los avances en la neurociencia han conseguido que comprendamos mejor los procesos cognitivos y la naturaleza de los déficits que acontecen después de un TCE. Estos avances han sido posibles gracias a la creación de sistemas de asistencia médica que hacen hincapié en los resultados funcionales, en abordajes y planteamientos terapéuticos validados empíricamente.

La rehabilitación cognitiva puede ser considerada como la aplicación de procedimientos y técnicas así como de la puesta en práctica de métodos de apoyo que permitan al paciente con un déficit cognitivo funcionar de la forma más segura, productiva e independiente como sea posible en su entorno [17]. Como resultado conjunto de la investigación y de la práctica clínica, los profesionales que trabajan en el campo de la rehabilitación cognitiva tienen una mayor capacidad para identificar los pacientes que se beneficiarán con mayor probabilidad de los diferentes tipos de tratamientos.

En este contexto cobra especial importancia la información que puedan proporcionarles las técnicas de neuroimagen y en especialmente la Tomografía de Emisión de Positrones, objeto de la presente memoria.

1.3. Fisiopatología del TCE

En la génesis de las lesiones resultantes de los TCEs intervienen fuerzas estáticas (compresivas) y fuerzas dinámicas (fuerzas de inercia). Ambos tipos de fuerzas pueden motivar deformaciones y movimientos de las diversas estructuras

encefálicas. En general, cuando se aplica una fuerza sobre un cuerpo animado, éste se deforma y acelera de forma directamente proporcional al área de contacto y a la energía aplicada, condicionando una serie de respuestas mecánicas y fisiopatológicas. Al mecanismo de impacto con sus fenómenos de contacto asociados (contusiones, fracturas, etc.) se añaden los fenómenos de aceleración y desaceleración cráneo-cervicales que van a generar una serie de lesiones sobreañadidas por acción de deslizamiento entre la sustancia gris y blanca, dando lugar a la desaferenciación que puede llegar a ser irreversible si la intensidad es suficiente [4]. La fisiopatología que acompaña sistemáticamente al TCE-Sv, hasta donde se conoce, se expone seguidamente.

1.3.1. Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral

En el cerebro normal debido a su escasa capacidad de almacenamiento, demanda un elevado aporte de oxígeno y glucosa que satisfaga sus necesidades, que son mayores para la sustancia gris (principalmente por contener a las neuronas) que para la blanca. Esto se consigue gracias a que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) cuyo valor normal es de 50ml/100g/min y que equivale al 15% del gasto cardíaco, permitiendo una tasa de utilización del oxígeno que permanece dentro de unos límites estrechos de 3,5 (+/-0,2) mililitros de oxígeno/100g/min. Si, en algún momento el FSC pasa a ser insuficiente, el mecanismo encargado de producir una vasodilatación se pone en marcha inmediatamente para volver a las condiciones normales. En este mecanismo intervienen factores biogénicos, bioquímicos, neurogénicos y peptidérgicos [18]. En más del 50% de los pacientes con TCE-Sv esta autorregulación que es precisa dentro del rango normal de presiones (que va desde lo 60mm Hgs hasta los 140mm Hg) y que es relativamente constante a pesar de las fluctuaciones de la presión arterial media (PAM), se deteriora de forma brusca y da lugar aun edema vasogénico al traspasar estos límites de presión por encima, o bien una isquemia, cuando la presión es insuficiente [18].

Además se ha demostrado de forma repetida la existencia de un acoplamiento entre el metabolismo y el FSC. Olesen (1971) observó que, en áreas del cerebro que representaban la mano, se incrementaba significativamente el FSC

durante el esfuerzo físico realizado con el brazo contralateral. Otros experimentos similares (Larsen et al., 1977; Barrer et al. y Larrue et al.1994, entre otros) mostraron que determinadas actividades como escuchar, prestar atención o la realización de ejercicios conductuales aumentaba la actividad metabólica cortical [19].

1.3.2. Alteraciones de la presión intracraneal

El sistema cerebroespinal está dotado de unos mecanismos fisiológicos que amortiguan los aumentos del volumen gracias a lo cual se le permite asumirlos sin aumentar la presión intracraneal. Esta distensibilidad, “*compliance*” o adaptabilidad craneoespinal, se define como la reacción de la presión a los cambios de volumen intracraneal y su representación resulta una curva de naturaleza exponencial, que indica que un aumento de volumen similar en distintos puntos de la curva producen una respuesta de la presión diferente [12]. Así pues, la existencia de diferencias regionales en la presión intracraneal da lugar a un gradiente de presión que por ejemplo desplazaría al tejido cerebral provocando un enclavamiento del tronco encefálico a distancia. Por último, la pendiente de esta curva depende de los factores implicados en el mecanismo de adaptación que son desconocidos [19].

1.3.3. Alteraciones del metabolismo cerebral

La principal sustancia utilizada por el cerebro para la producción de energía es la glucosa. Cuando los niveles de oxígeno son los adecuados, la glucosa es metabolizada por las mitocondrias en un proceso de fosforilación oxidativa, de forma que se generan tres moléculas de adenosíntrifosfato (ATP) por cada molécula de glucosa metabolizada [20]. Esta ruta metabólica requiere del oxígeno, ya que en caso contrario, la glucólisis sería anaerobia y sólo se obtendrían dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa que es insuficiente para las demandas energéticas del cerebro. El consumo metabólico cerebral de oxígeno ($CMRO_2$) equivale al producto del FSC por la diferencia arterio-yugular de oxígeno. Cuando el FSG cae, el $CMRO_2$ se mantiene inicialmente dentro de la normalidad gracias a la capacidad de extracción de oxígeno. Sin embargo si el FSC sigue disminuyendo, el

efecto compensador resultará insuficiente y aparecerá la isquemia que reducirá el aporte de glucosa (pudiendo llegar incluso a bloquear la glucólisis anaerobia), y luego el coma, situación que disminuirá aún más $CMRO_2$.

En el caso del TCE-Sv, la reducción del $CMRO_2$ se debe a un daño vascular directo, sobre el que aparecerán otros fenómenos patológicos como el edema endotelial o el vasoespasma que acabarán condicionando la reducción de la FSC y si son sobrepasados los fenómenos compensadores una reducción del $CMRO_2$ y, por lo tanto, del aporte de la glucosa. Teóricamente, si esto fuera cierto siempre, solo las células dañadas irreversiblemente sufrirían un proceso de necrosis pero, este acoplamiento (FSC y $CMRO_2$) no siempre sucede ya que en las áreas de hipoperfusión existen dos zonas con pronóstico claramente diferenciado. Una en la que la transformación en infarto solo ocurre en situaciones especialmente adversas y otra, denominada de área de penumbra isquémica, en la que el consumo de oxígeno es todavía suficiente para preservar los tejidos y que no tiene porque encontrarse en una área de necrosis sino que puede constituir en su misma un territorio con un metabolismo energético preservado [21].

Existen muchos factores que pueden, en el contexto del TCE, afectar a la función mitocondrial, pero el denominador común es la producción de radicales libres. Además, también se producen fenómenos de agresión mecánica directa sobre las células, quienes liberaran neurotransmisores excitadores (glutamato) como respuesta (también en situaciones de hipoxia-isquemia), los cuales producen una intensa despolarización y entrada masiva de calcio (que será raptado masivamente por las mitocondrias produciendo una disrupción funcional y liberación de radicales libres por activación de un enzima no saturable, la óxido nítrico sintasa inducible, quien da lugar a elevadas cantidades de óxido nítrico [22]) y de agua, que junto al resto de elementos de la cascada producirán edema citotóxico y muerte celular por excitotoxicidad. Por todo lo anterior se produce una tumefacción endotelial la cual reducirá el calibre de las arteriolas y facilitará la isquemia.

Posteriormente y durante la fase de revascularización, condicionado por el aumento del óxido nítrico (NO) tras la isquemia, se produce un desacoplamiento entre la demanda metabólica (baja) y el aporte de oxígeno (alta) lo que producirá

una afectación de las áreas de penumbra y de la propagación de daño más allá del área traumática inicial.

Por lo tanto, tras el traumatismo solo algunas áreas quedan irreversiblemente dañadas y otras solo lo están funcionalmente y son, por lo tanto, potencialmente recuperables a través de medidas neuroprotectoras [23] adecuadas que eviten la adición de factores hipóxico-isquemizantes o la generación de un ambiente con exceso de oxígeno (fase de revascularización) ya que todas estos factores dan lugar a la muerte celular y a la ampliación del área neuronal no recuperable. Sin embargo, no todas las neuronas reaccionan igual a los ambientes isquémicos, de hecho, existe una vulnerabilidad que se relaciona con la densidad neuronal así la corteza cerebral, hipocampo, núcleo amigdalino y cerebelo sufren cambios estructurales más precozmente. [21]

1.4. Patología del TCE

1.4.1. Introducción

El TCE es un evento de características heterogéneas y de presentación variada con un elemento unificador que son las fuerzas externas cuya naturaleza, intensidad, dirección y duración van a determinar el patrón y extensión de las lesiones. En el TCE se producen una serie de acontecimientos fisiopatológicos evolutivos en el tiempo. Aunque esos fenómenos forman un “*continuum*”, pueden destacarse de modo esquemático dos tipos básicos de alteraciones: el daño primario, como consecuencia del impacto y el daño secundario, como consecuencia de las complicaciones [3].

Dada la importancia que ambos aspectos poseen en el desarrollo del presente trabajo nos permitimos su descripción con cierto detalle.

El daño primario ocurre inmediatamente después del impacto y determina lesiones funcionales o estructurales, tanto reversibles como irreversibles. Como reacción al traumatismo, el daño primario puede inducir lesiones tisulares que se manifiestan después de un intervalo más o menos prolongado de tiempo tras el accidente y que se conoce como daño secundario. La respuesta que conduce a este daño secundario incluye, entre otras, a la pérdida de la autorregulación cerebrovascular, alteraciones de la barrera hematoencefálica, edema intra- y

extracelular, e isquemia. Esta respuesta cerebral también puede determinar cambios patológicos sistémicos, como distrés respiratorio, diabetes insípida, síndrome de pérdida cerebral de sal o pirexia central. Tales trastornos, junto con otros inherentes al politraumatismo o a una terapéutica inadecuada, amplifican la magnitud del daño secundario. [12]

Es necesario señalar, que actualmente sobre el daño cerebral primario, excluyendo las medidas de prevención primarias, no es posible minimizar su efecto, por lo que atenuar los efectos del daño cerebral secundario mediante unas medidas terapéuticas eficaces, es el objetivo esencial para mejorar el pronóstico del TCE. Razón por la cual, es de vital importancia entender la fisiopatología que subyace, con el fin de aplicar las medidas adecuadas para su resolución.

1.4.2. Daño cerebral primario

El daño cerebral primario es un desorden relativamente amplio y heterogéneo en sus formas de presentación. El factor unificador es el daño cerebral que resulta de la actuación de fuerzas externas como consecuencia directa del impacto, de la rápida aceleración o desaceleración y de la acción de ondas explosivas [3].

La lesión primaria se ha puesto en evidencia en todos los niveles a los que ha sido estudiada. Macroscópicamente puede manifestarse en forma de fracturas, contusiones parenquimatosas o hematomas intra- o extracerebrales (epidural, subdural). A nivel microscópico se ha observado la existencia de disrupción axonal difusa, tumefacción (“swelling”), o a nivel celular en forma de disrupción de la membrana celular o cambios en la conformación estructural de proteínas. Las lesiones macroscópicas suelen denominarse de modo genérico como lesiones focales y las microscópicas lesiones difusas [24].

La lesión focal está condicionada por fuerzas directas transmitidas a través del cráneo y ocurre frecuentemente en los polos frontales y temporales y también en las superficies inferiores de estos lóbulos, donde el tejido nervioso está en contacto con los relieves óseos. El ejemplo más característico es la contusión cerebral, que consta de una laceración en el parénquima junto a hemorragia intraaracnoidea o subpial y a edema mixto (vasogénico y mixto). Estas áreas que

han sufrido la contusión producen déficits neurológicos por destrucción tisular y cuando alcanzan suficiente volumen producen un efecto de masa que afecta al tronco del encéfalo [24] (Figura I.1).

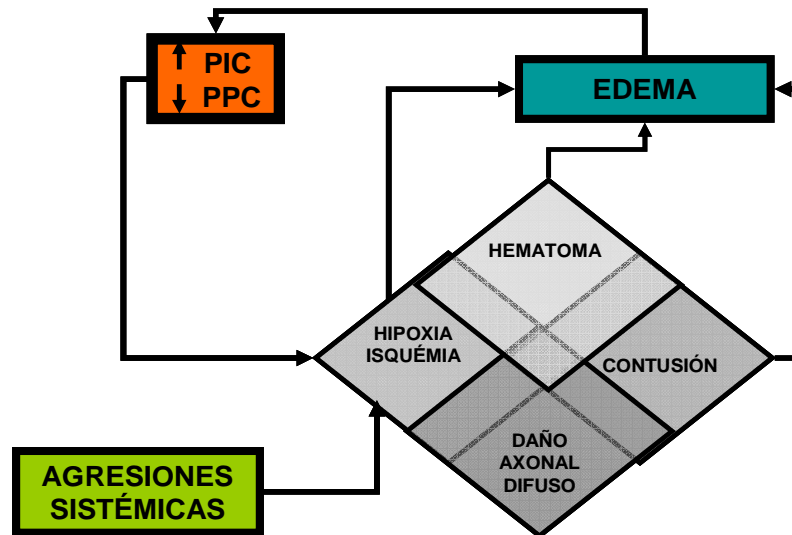


Figura I.1- Mecanismos fisiopatológicos, modificado de Maas [3]. PIC- Presión Intra-Craneal PPC- Presión de Perfusión Cerebral

Las lesiones difusas abarcan fundamentalmente a la lesión axonal difusa, o DAI (del inglés *Diffuse Axonal Injuries*) y a la tumefacción o edema cerebral difuso.

La DAI se produce como consecuencia de mecanismos de aceleración-desaceleración que provocan una acción de deslizamiento entre la sustancia gris y la sustancia blanca, lo que origina una desconexión funcional o ruptura física (desaferentización) que según su intensidad puede llegar a ser irreversible (axotomía primaria). Sin embargo, este tipo de lesión es minoritaria (alrededor del 6%) y en la mayoría de los axones dañados la lesión no se debe a interrupción anatómica sino al aumento de la permeabilidad para el calcio extracelular en los nodos de Ranvier y en el propio citoesqueleto. Este acúmulo de calcio intracelular inicia un proceso que determina la destrucción del axón pasadas unas horas o incluso días (axotomía diferida). Tanto en las axotomías primarias como en las diferidas que evolucionan desfavorablemente, los cambios histopatológicos

ulteriores son progresivos y se manifiestan como formación precoz de bulbos de retracción axonal, acúmulo de células microgliales (semanas después), y presencia de largos tractos con fenómenos de degeneración walleriana (al cabo de unos meses) [24].

La otra forma de manifestación de una lesión difusa es la tumefacción (“swelling”) cerebral, ésta puede presentarse tardía o precozmente, y asociada a otros tipos de lesiones focales (contusiones) y difusas (DAI), o como entidad única. Si la intensidad del TCE es leve se observa un swelling axonal que sólo produce una disfunción de la conducción nerviosa, mientras que si el TCE es moderado o severo, se produce un estiramiento con daño estructural de los axones que producen una desconexión axonal [25]. Además la tumefacción cerebral cuando se genera durante el curso evolutivo del TCE puede coexistir con hipertensión intracraneal (HIC) y acompañarse de otras lesiones anatómicas e isquémicas intracraneales. En su génesis es significativa la contribución del edema extra y/o intracelular, por lo que en realidad en la génesis de la HIC se encuentra el daño cerebral secundario [24].

El efecto destructor del mecanismo traumático es más patente cerca de la sustancia blanca subcortical, preferentemente en los centros semiovalares de la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales, en los cuadrantes dorsolaterales del mesencéfalo, en el cuerpo calloso, en los pedúnculos cerebelosos, bulbo y en el tronco del encéfalo [24].

Algunas de las causas, lesiones o agresiones sistémicas (ver tabla I1) que acontecen tras el evento traumático y son de importancia pronóstica son la hipotensión arterial (que eleva la tasa de mortalidad del TCE-Sv del 27% al 50%), la hipoxemia (que también empeora el pronóstico en torno al 2 % y que sí se asocia a la hipotensión arterial empeora el pronóstico en más de 25 veces), la fiebre prolongada y la hiponatremia (que es un factor determinante de mal pronóstico en tanto en cuanto promueve el edema intracelular [12]).

1.4.3. Daño cerebral secundario

El daño cerebral secundario es la causa más importante de muertes intrahospitalarias después del traumatismo [1] y en su génesis está el edema cerebral quien ocasiona un aumento de la presión intracraneal que dará lugar a una

disminución de la presión de perfusión (Figura I.1) y a la isquemia cerebral (ver apartado de la introducción 1.3.3).

Cada tipo de daño cerebral primario (Figura I.2) inicia un cascada fisiopatológica cuyos componentes (neurotransmisores excitadores, generación de radicales libres, daño mediado por el calcio, activación genética, disfunción mitocondrial, respuestas inflamatorias, etc) pueden actuar sinérgicamente entre ellos conformando el daño cerebral secundario. Éste, hay que entenderlo como un proceso evolutivo, que se inicia horas después del evento traumático y cuya extensión no solo dependerá de los mecanismos que pone en funcionamiento sino también de las lesiones sistémicas que pueden acontecer durante un evento traumático de esta naturaleza, de la extensión y duración de las lesiones primarias y de la indicación de una terapia inadecuada [1]. Pero además, como consecuencia del daño traumático directo, de las fuerzas de aceleración/desaceleración y de los mecanismo excitotóxicos (ver apartado de la introducción 1.3.3), entre otros, se pueden afectar los componentes del eje hipotálamo-hipófisis-órganos y producir una disfunción neuroendocrina [26], las estructuras situadas medial y profundamente del cerebro y que incluye a la parte medial de los lóbulos temporales (complejo entorrinal-hipocámpico, la amígdala, etc.), el diencéfalo o el tronco encefálico [27,28] condicionando, por lo tanto, no solo las manifestaciones clínicas sino el manejo y el pronóstico del paciente.

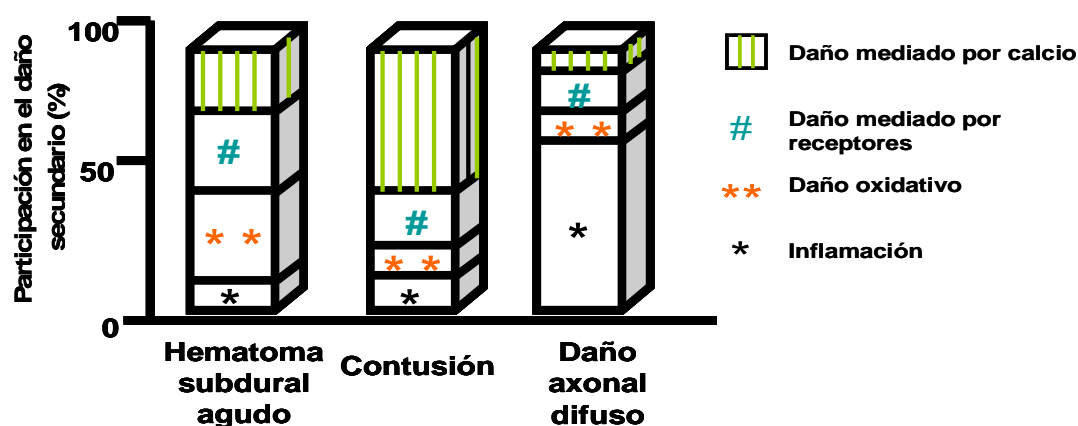


Figura I.2- Mecanismos fisiopatológicos: interrelación entre el daño cerebral 1º y 2º, modificado de Maas [3]

1.5. Diagnóstico del TCE

1.5.1. Introducción

En la valoración del paciente con TCE se han propuesto multitud de abordajes diagnósticos que dadas las implicaciones directas sobre la presente memoria de investigación podrían agruparse de modo genérico en procedimientos basados en la clínica del paciente, principalmente en sus aspectos neuropsicológicos y procedimientos de neuroimagen.

Del primer grupo cabe mencionar la existencia de una relativa profusión de los mismos, dirigidos bien a aspectos clínicos generales o a manifestaciones particulares tanto del evento traumático en si mismo como a los posibles déficits neurológicos, neuropsicológicos y funcionales posteriores.

En base a la experiencia previa y en aras de conservar el marcado carácter clínico y práctico del desarrollo de este trabajo, se decidió minimizar la información procedente de este tipo de procedimientos diagnósticos. De este modo se han incluido exclusivamente aquellos de mayor importancia en la clínica diaria, no sólo por lo ya analizado por nuestro grupo de investigación [9] sino porque a su vez suponen la manera habitual de relacionarse los diferentes especialistas implicados en la asistencia clínica de estos pacientes. Por estas razones en la presente Memoria de Investigación se incluyen como objeto de estudio exclusivamente dos de ellos. El primero, la escala de coma de Glasgow (ECG), es la que se emplea tras el ingreso con objeto de valorar el nivel de conciencia de estos pacientes. El segundo, el test o índice de Barthel-modificado (IB-m), que es el utilizado para evaluar el grado de dependencia funcional, cuando pasada la fase aguda, son remitidos a los Servicios de Daño Cerebral para su tratamiento y rehabilitación.

1.5.2. Clínica, síntomas y signos.

Para una correcta aproximación al TCE, procederemos a una segmentación clínica en aquellos TCE de carácter leve-moderado para después describir el de carácter severo.

Los TCEs leves y moderados corresponden al 80-85% del total de TCEs y de forma genérica presentan las siguientes características: una duración del coma

inferior a 20 min y de una amnesia postraumática inferior a las 24 horas, sin lesiones focales craneales y con una puntuación en la escala de Glasgow de entre 9 y 15 puntos.

Sin embargo, en estos pacientes dado que existe una dificultad para no solo establecer un correlato clínico sino que generalmente no presentan alteraciones en las pruebas de imagen existe gran controversia en cuanto a las causas que ocasionan sus alteraciones cognitivas. Pero de todas éstas, el síndrome postconmocional es el más frecuente después de un TCE leve o moderado. Fue descrito por Strauss y Savitsky en 1934 como una constelación de síntomas muy variable que aparecen después de un TCE. Y aunque, algunos autores lo han calificado de síndrome subjetivo existen, no obstante, datos suficientes para pensar en la organicidad de algunas de sus manifestaciones por la aparición de manifestaciones de pares craneales como vértigos, acúfenos, alteraciones de la visión, diplopía, pérdida de audición y sobre todo cuando en estudios experimentales se han demostrado lesiones axonales difusas similares a las observadas en traumatismos de mayor gravedad.

El síndrome postconmocional, probablemente sea el resultado de una interacción de factores orgánicos (que predominan los primeros meses), psicológicos (los cuales ejerzan un papel de agravamiento o mantenimiento de los síntomas) y sociales, tanto anteriores como posteriores al traumatismo. Los trastornos cognitivos más frecuentes en el síndrome postconmocional han sido expuestos por Burns JJ et al [29] dividiéndolos en tres esferas, la somática (dolor de cabeza, alteraciones del sueño, vértigo, náuseas, fatiga y fotofobia), la cognitiva (la pérdida de memoria, la alteración en la atención, concentración, el entrecimiento en la velocidad de procesamiento de la información y la alteración en el tiempo de reacción) y la afectiva (ansiedad, depresión y labilidad emocional).

El **TCE de carácter severo (TCE-Sv)** solo constituyen el 15% de todos los TCE, y son los que mayor morbi- mortalidad ocasionan, siendo muy frecuentes las secuelas cognitivas; sus características son: puntuar en la escala de Coma de Glasgow igual o inferior a ocho (incluye a aquellos TCE muy graves y graves) y que la duración del período de amnesia postraumática sea superior a 24 horas [30].

Es importante considerar desde el punto de vista clínico y pronóstico que el TCE-Sv no equivale a pérdida de conciencia y que la ausencia de pérdida de conciencia no debe interpretarse como ausencia de lesión, por lo que pueden aparecer graves lesiones cerebrales sin pérdida de conciencia inicial. Aunque y de forma general, tras un TCE-Sv suele existir una fase inicial de pérdida de conciencia seguida de un periodo con un nivel de conciencia fluctuante al que se le ha denominado *estado confusional postraumático, delirium o reacción exógena aguda* que se caracteriza por un estado de alerta fluctuante que asocia disminución de la capacidad de atención con déficits de las funciones cognitivas (orientación, memoria o lenguaje) y/o trastornos de percepción (interpretaciones erróneas, ilusiones y alucinaciones) pudiendo asociar también síntomas psicóticos, a destacar de éstos, las delusiones. Éstas son una alteración del contenido del pensamiento, es decir, una creencia o saber erróneo e inmodificable pese a los argumentos lógicos en contra y que, por tanto se relaciona con el deterioro de la capacidad de juicio y razonamiento [31]. Sobre el pronóstico de estos delirios postraumáticos, aquellos que se asocian un aumento de la actividad psicomotora tienen un mejor pronóstico que aquellos en que predomina la inactividad y la letárgica [32].

Los TCE-Sv producen lesiones focales en el cerebro que, según su localización, dan lugar a diferente sintomatología y aunque las lesiones frecuentemente son múltiples existe un predominio de lesiones frontales y temporales. Los trastornos de memoria son uno de los déficits neuropsicológicos más frecuentes descritos tras un TCE [33] y esta alta prevalencia parece relacionarse con una característica acumulación de lesiones postraumáticas en las regiones frontotemporales [34,35] de acuerdo con el modelo multialmacén de la memoria [36,37]. Los problemas mnésicos provocados por las lesiones sobre el lóbulo temporal se han caracterizado por una relativa preservación de la capacidad de aprendizaje frente a una pérdida rápida de la información a largo del tiempo. Por el contrario, el síndrome amnésico frontosubcortical [38] se caracteriza por una afectación predominante a la hora de organizar el material que se debe aprender asociado a una relativa retención de la información a largo del tiempo y a una franca mejoría en tareas de reconocimiento; es decir un patrón de alteración dominante hipocámpico frente a ejecutivo, si bien de acuerdo con la especial

vulnerabilidad de la corteza frontotemporal sería de esperar un patrón mixto desejecutivo-hipocámpico [39].

Se usará el término de *demencia postraumática*, si esta aparece como efecto directo del TCE, su grado y el tipo de deterioro dependen de la localización y extensión de la lesión cerebral y abarca síntomas cognitivos (amnesia postraumática con deterioro persistente de la memoria, afasia, alteración de la atención así como otros déficits cognitivos y comportamentales en presencia o ausencia de trastornos sensoriales o motores) y/o conductuales (irritabilidad, ansiedad, depresión, apatía, agresividad y cambios en la personalidad) [40].

Se habla de *deterioro neuropsicológico postraumático* cuando se observa una pérdida de función cognitiva, cambio de carácter, alteración emocional o disfunción del comportamiento atribuible a la lesión cerebral por el TCE y que condiciona una alteración en los rendimientos de las pruebas neuropsicológicas.

Por otra parte, la orientación es un marcador de la recuperación, restableciéndose primero la orientación en la persona, a continuación la orientación en el espacio y por último la orientación temporal [41]. Si bien, el marcador de pronóstico más exacto para el resultado global es la duración de la amnesia postraumática (pudiendo ser aguda o crónica si su duración es superior o inferior a un mes), la duración del coma (mayor o menor a dos semanas) influye también, tanto en el índice de mortalidad como en las secuelas neurológicas [42].

1.5.2.1. La escala de coma de Glasgow (ECG)

La valoración del nivel de conciencia es probablemente el aspecto más importante y el de mayor valor predictivo ya que se ha demostrado que la severidad y duración de la disminución del nivel de conciencia, es el signo neurológico aislado más importante en la determinación de la alteración de la función cerebral [43]. El sistema de medida más aceptado para valorar el nivel de conciencia de un paciente que ha sufrido un TCE, es la ECG [44].

La ECG, fue elaborada en 1977 por Graham Teasdale y Bryam J Jennett profesores de neurocirugía de la universidad de Glasgow [45]. Ambos autores determinaron una serie de ítems de especial interés y asignaron un valor numérico a cada uno de ellos, sugiriendo que la suma de los mismos ofrecería una estimación

global del paciente [45,46] (Anexo 8.1). La ECG no es una medida de la severidad del daño cerebral, sino una estimación del nivel de conciencia [46]. Actualmente es ampliamente utilizada no sólo en los TCEs sino también en otros cuadros neurológicos (ictus, hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia subaracnoidea) y comas de etiología no traumática.

La escala se divide en tres grupos puntuables de manera independiente que evalúan la apertura de ojos (sobre 4 puntos), la respuesta verbal (sobre 5) y la motora (sobre 6), siendo la puntuación máxima y normal 15 y la mínima 3. Se considera traumatismo craneoencefálico leve al que presenta un Glasgow de 15 a 13 puntos, moderado de 12 a 9 y severo cuando la puntuación es menor o igual a 8 [47].

La respuesta verbal es la más susceptible de verse artefactada y queda completamente anulada cuando se intuba al enfermo [45]. La apertura ocular plantea pocos problemas para su cuantificación, a no ser que el paciente presente lesiones faciales que dificulten la apertura de los ojos. Para realizar el examen pupilar debe utilizarse una luz intensa (la luz del laringoscopio no es suficiente), siendo de gran ayuda en las respuestas dudosas el uso complementario de una lupa. Al evaluar el estado y función pupilar, debe cuantificarse el tamaño (expresado en milímetros), la simetría y la reactividad a la luz de las pupilas. Hay que recordar que la ingesta o administración de ciertas drogas puede interferir en el tamaño y la reactividad pupilar. La atropina, frecuentemente utilizada en la reanimación de una parada cardíaca, puede dar lugar a unas pupilas midriáticas que responden mal o no responden al estímulo luminoso [48].

El último parámetro que se valora es la respuesta motora. Esta respuesta es la menos influenciada y es a la que se le ha otorgado el máximo valor pronóstico [48]. En teoría debería cuantificarse la mejor respuesta de las cuatro extremidades aunque en la práctica se evalúa de forma exclusiva la respuesta de las extremidades superiores. En este subapartado de la ECG, cuando el paciente obedece órdenes la puntuación es máxima (6 puntos). En aquellos pacientes que no obedecen órdenes, debe aplicarse un estímulo doloroso adecuado hasta conseguir la máxima respuesta. Se considera que un paciente localiza el dolor cuando es capaz de llegar al estímulo doloroso o defenderse (5 puntos). En la respuesta en

retirada (4 puntos) el paciente realiza un movimiento que no está orientado al estímulo (puede acercarse o alejarse). La flexión patológica (3 puntos) se caracteriza por una rigidez-espasticidad de las extremidades, que se acompaña de una adducción del brazo sobre el tronco y de una hiperflexión del antebrazo sobre el brazo y de la mano sobre el antebrazo. La extensión patológica (2 puntos) se caracteriza por existir una rigidez-espasticidad de las extremidades, acompañada de una extensión y de una hiperpronación. En la valoración de la respuesta motora se otorga una puntuación mínima (1 punto) cuando, después de estimularlo de forma correcta, el paciente no presenta ningún tipo de movimiento y está flácido.

A pesar del extendido uso de la ECG, se han encontrado importantes limitaciones con implicaciones en la validez de datos y su utilidad en investigación. Quizás, la más importante es la incapacidad para obtener datos completos y precisos de forma universal especialmente, en el contexto de pacientes intubados, sedados, afásicos o con traumatismo facial [46,49]. Además, hay numerosos factores de confusión que pueden afectar a la fiabilidad y validez del Glasgow [49]. Así, la respuesta verbal puede estar limitada por la presencia de pérdida de audición, trastornos psiquiátricos, demencia o lesiones en boca y garganta (traqueotomía). La respuesta motora es vulnerable a la presencia de factores como lesiones de la médula espinal o de nervio periférico o la inmovilización de los miembros por fracturas. Del mismo modo, la apertura ocular puede resultar imposible por la presencia de edema palpebral.

Otra limitación importante es la fiabilidad interobservador [46,50]. Un estudio reciente sólo encontró un grado de acuerdo moderado, tanto para el valor total de la suma como para cada uno sus componentes [48]. Una variación en 1-2 puntos podría explicarse por la variación interobservador y no ser, por lo tanto reflejo de cambios en la función neurológica [50]. Esta variabilidad parece dependiente de la experiencia del observador (mayor grado de acuerdo entre observadores con experiencia en el uso de la escala), de la técnica de estimulación dolorosa utilizada, del valor de la puntuación (mayor acuerdo en los extremos y mayor desacuerdo para los valores en el centro del rango) y de las condiciones ambientales en las que se realiza (más fácilmente valorable en pacientes hospitalizados que en el propio lugar del accidente) [46,49].

A pesar de todas estas limitaciones, diversos estudios coinciden en afirmar que la escala de coma de Glasgow es un buen predictor de la mortalidad intrahospitalaria y un instrumento útil para el triaje previo a la hospitalización siendo la respuesta motora la que guarda mayor coherencia con la ECG, tanto en el coma traumático como en el no traumático [47,49,51].

Si bien no está específicamente diseñada para ello, la ECG permite clasificar la gravedad de los TCE. De acuerdo con los criterios del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) [52], se incluye bajo la denominación de TCE-Sv a todos aquellos pacientes que tras las maniobras apropiadas de reanimación no quirúrgica (soporte hemodinámico, manitol etc.) presentan una puntuación en la ECG igual o menor a 8, dentro de la primeras 48 horas.

El TCE es moderado cuando la puntuación del paciente esté comprendida entre 9 y 12 y por último, consideraremos que el traumatismo es leve cuando la puntuación es de 13, 14 o 15 [52].

Generalmente, tras sufrir un TCE-Sv se produce una pérdida o alteración inmediata de la conciencia. Dicha pérdida de conciencia y el daño cerebral sufrido suelen estar relacionados. La pérdida de la conciencia en general se atribuye a una afectación que implicaría la formación reticular del tronco cerebral, no siendo necesaria una lesión muy grave o extensa, sino que incluso pequeñas lesiones en el tronco y tálamo pueden provocar dicha pérdida. La duración y el grado de ésta es uno de los indicadores más significativos de la gravedad de los traumatismos [42].

Recientemente, la Academia Americana de Neurología (AAN) ha publicado un trabajo con la intención de definir los diferentes estados de conciencia tras un daño cerebral [53]. El estado de coma (ECG igual o < a 8) se define como la ausencia de apertura ocular, con un ritmo sueño-vigilia desestructurado, la incapacidad para obedecer a órdenes y para dar alguna respuesta comprensible. En general se acepta que cuando un paciente abre los ojos, este acontecimiento marca el final del coma. Desafortunadamente, la recuperación de los estados de conciencia tras el coma en muchos casos es lenta, fluctuante y pueden tardar varios meses. A partir de las 4 semanas, la AAN sustituye el término de coma por el de *Estado Vegetativo* (EV). Transcurrido un año desde el TCE, algunos autores utilizan el término de Estado Vegetativo Permanente [54].

Los pacientes que empiezan a recuperar el nivel de alerta, fijar la mirada a estímulos visuales y localizar estímulos auditivos, muestran sonrisa o llanto reflejo y movimientos ocasionales no intencionados se les ha descrito como pacientes en *Estado de Respuestas Mínimas* (RMin) [55]

Habitualmente un paciente tras un TCE va recuperando progresivamente el nivel de conciencia y, cuando sale del estado de coma y/o de RMin, permanece confuso y desorientado durante un determinado periodo de tiempo [56]. Este estado posterior a la salida de RMin se denomina amnesia postraumática (APT). La *amnesia postraumática* (APT) se puede definir como un período, de duración variable, durante el cual el paciente está confuso, desorientado, sufre de amnesia anterógrada y parece carecer de la capacidad de almacenar y recuperar la nueva información porque los nuevos eventos no son transferidos a la memoria a largo plazo [55]. Es importante medir la APT ya que es un índice útil de la severidad del daño y según algunos autores el mejor predictor de la recuperación [42]. Aunque existen diversas escalas para medir la APT, la escala de Galveston de Orientación y Amnesia (Galveston Orientation and Amnesia Test, GOAT) [57,58] es la más ampliamente utilizada ya que permite valorar el grado y duración del estado de confusión y amnesia tras el traumatismo. Al igual que la ECG, se ha diseñado para realizar evaluaciones repetidas y puede realizarse durante el mismo día o bien repetirla durante diversos días o semanas, si fuera necesario. Abarca 10 ítems que determinan la orientación y memoria de los acontecimientos antes y después de la lesión. La GOAT es muy útil como predictor del resultado funcional [58].

1.5.2.2. El índice de Barthel (IB)

El índice de Barthel, también conocido como “Índice de Discapacidad de Maryland” es un instrumento que mide la capacidad de una persona para realizar diez actividades de la vida diaria (AVD), consideradas como básicas, obteniéndose una estimación cuantitativa de su grado de independencia [58]. Este índice fue introducido en 1955 en los hospitales de enfermedades crónicas en Maryland (Hospital del Estado de Montebello, Hospital Principal del Ciervo, y Hospital Occidental de Maryland) y desde entonces es un instrumento ampliamente utilizado para evaluar el estado funcional de los pacientes neurológicos [59].

En el IB los valores asignados a cada actividad se basan en el tiempo y cantidad de ayuda física requerida si el paciente no puede realizar dicha tarea por sí mismo. El crédito completo no se otorga para una actividad si el paciente necesita ayuda y/o supervisión [60,61].

El IB se ha utilizado para evaluar la mejoría de los pacientes tras un proceso de rehabilitación. Así, se valora el IB de cada paciente al principio, durante el tratamiento de rehabilitación y en el momento del alta (máximo avance). De esta manera, es posible determinar cuál es el estado funcional del paciente y cómo ha progresado hacia la independencia. La carencia de mejoría de acuerdo al IB después de un periodo de tiempo razonable en el tratamiento, indica generalmente, un potencial pobre para la rehabilitación y como no es una escala continua, el cambio en la puntuación funcional en la zona de mayor dependencia no será equiparable al mismo cambio en la zona de mayor independencia [62].

Las primeras referencias al IB en la literatura científica datan de 1958 y 1964 pero es en 1965 cuando aparece la primera publicación en la que se describen explícitamente [63]. Tras su descripción original, Collin y Wade [64] usaron una versión del IB con ligeras modificaciones (IB-m) (Anexo 8.2) con respecto al original, al calificar con incrementos de 1 punto en lugar de 5, de forma que el rango global iba de 0 a 20 puntos. Posteriormente en 1979 Granger et al [65], utilizaron una versión del IB, modificada por el New England Rehabilitation Hospital, que introduce leves cambios con respecto al original que incluía 15 actividades (5 más que la original) y aunque mantenía los fundamentos de ésta, adjudicaba un peso especial a ciertas actividades con un grado mayor de especificación (por ejemplo ponerse aparatos ortopédicos o prótesis).

Por último, Shah et al. [66] mantienen las 10 actividades originales e incrementan el número de niveles de cada actividad hasta 5, pretendiendo así aumentar la sensibilidad de la medida. Así pues, la suma de las calificaciones de los diferentes ítems incluidos ofrece un valor máximo de 100. La interpretación del IB-m sugerida por Shah et al, es la siguiente: 0 - 20: Dependencia total, 21 - 60: Dependencia severa, 61 - 90: Dependencia moderada, 91 - 99: Dependencia escasa, 100: Independencia (Anexo 8.2).

La fiabilidad de este test no fue determinada originalmente sino posteriormente por Loewen y Anderson, en su versión original. Para ello entrenaron a catorce terapeutas que, usando grabaciones de video de pacientes, calificaron la realización de las actividades. El IB obtuvo una moderada/buena fiabilidad interobservador (índices de Kappa entre 0.47 y 1.00) y una muy buena fiabilidad intraobservador (Kappa entre 0.84 y 0.97).

La difusión del IB procede de sus ventajas intrínsecas. Ya que su realización es poco molesta para el paciente y su duración oscila entre los 2 y 5 minutos. Su desarrollo es sencillo, fácil de interpretar, puede ser repetido periódicamente y puede ser llevado a cabo tanto por profesionales sanitarios como por entrevistadores no sanitarios entrenados (se tarda una hora en aprender a puntuar) [67,68]. Existe además una versión que permite la autoevaluación por parte del propio paciente, aunque en este último caso los resultados de su empleo son contradictorios [59]. En aquellos lugares en los que las actividades de la vida diaria incluyan otras no consideradas por el IB original (como por ejemplo la diferente importancia cultural que pudieran tener las actividades valoradas por este índice) se recomienda el empleo de una adaptación lingüística y cultural.

El IB se usó originalmente en centros de rehabilitación física para evaluar el grado de discapacidad especialmente en pacientes que habían sufrido un accidente cerebro-vascular, también se ha usado en el ámbito domiciliario para estimar las necesidades de cuidados diarios y personales, para organizar mejor los servicios de ayuda a domicilio, y en unidades geriátricas como parte del protocolo de valoración geriátrica. Además, se ha usado, en ensayos clínicos randomizados como criterio de eficacia de los tratamientos y algunos autores lo han usado como referencia para estudiar las características de nuevas medidas. Y aunque tenga algunas limitaciones, otros índices no han demostrado ser más ventajosos [64,66,69].

Respecto a la interpretación del índice de Barthel, un paciente que obtiene 100 puntos mantiene control de heces y orina, se alimenta por sí mismo, se viste, se levanta de la cama y/o de la silla, se baña por sí mismo, camina al menos una manzana en su barrio, y puede ascender y descender por las escaleras. Esto no significa que él puede vivir solo; puede no ser capaz de cocinar, mantener la casa, y satisfacer al público, pero es capaz de sobrellevarla sin un asistente de salud. El

rango de posibles valores está entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos para la versión original. Cuanto más cerca está de 0 el paciente presenta más dependencia, por el contrario cuanto más cerca está de 100, es indicativo de independencia [59].

Sin embargo a este sistema de puntuación se le achacan algunas deficiencias, ya que por ejemplo, un paciente cuya puntuación pasa de cero a un grado de inconsistencia seguirá estando en la categoría I o de dependencia total. Algo similar sucede en las puntuaciones extremas, en las que personas exclusivamente con ciertas limitaciones y un deportista olímpico obtendrían una puntuación de 100 (independencia). A estas limitaciones, en las puntuaciones cercanas a los límites inferiores y superiores se las conoce como “floor effect” o efecto suelo y “ceiling effect” o efecto techo, respectivamente [59]. Sin embargo, estas limitaciones aparentes, no lo son tanto en la práctica clínica habitual (de hecho son tenidos en cuenta por el examinador) y además, la modificación sugerida por Shah mostró una mayor sensibilidad para los pequeños cambios. Esta modificación es la que se utiliza en la presente Memoria de Investigación, refiriéndonos a ella como Índice de Barthel modificado (IB-m) [66].

En términos generales el IB ha mostrado ser un buen predictor de la mortalidad ya que de algún modo es un estimador global de discapacidad, a su vez fuertemente asociada con parámetros de morbi-mortalidad. La discapacidad también está relacionada con la respuesta a los tratamientos de rehabilitación, por lo que aquellos pacientes con mayores puntuaciones (menor grado de discapacidad), presentan una mejor respuesta a la rehabilitación [62].

1.5.3. Neuroimagen estructural

Con independencia de la relativa profusión de procedimientos disponibles, nos permitimos la descripción con cierto detalle de las técnicas de mayor difusión de uso, no sólo en el trabajo que nos atañe sino también en la práctica clínica habitual, nos referimos a la tomografía axial computarizada (TAC) y a la resonancia magnética (RM).

1.5.3.1. Tomografía Axial Computarizada (TAC)

La tomografía axial computarizada (TAC) fue utilizada por primera vez como herramienta diagnóstica en 1970, cuando los doctores Godfrey Hounsfield y James Ambrose diagnosticaron satisfactoriamente un tumor cerebral en una mujer de 41 años. Cada imagen axial de la cabeza tardaba varios minutos en adquirirse y días para ser reconstruida en los laboratorios EMI.

En su configuración básica inicial, la TAC consistía en un tubo de rayos X que emitía un fino haz que tras atravesar al paciente, incidía sobre un detector que estaba alineado con el tubo emisor y que registraba la atenuación del haz como consecuencia del tránsito a través de los diferentes tejidos. Durante la adquisición, el tubo de rayos X efectuaba de manera alternativa una rotación y traslación de una sección transversal del paciente hasta completar 180° [70].

Con el tiempo se ha ido produciendo una evolución tecnológica en los equipos de TAC debido a la introducción de más detectores y al desarrollo de procesadores cada vez más rápidos. Así, en los equipos de primera generación se realizaba una traslación y una rotación de 1° hasta completar un total de 180° , lo que daba lugar a un tiempo de adquisición de varios minutos (Figura I.3). Con posterioridad y siguiendo la misma filosofía, se introdujeron más detectores (20-60) y se utilizó un haz de rayos X en abanico con lo que se conseguía un tiempo de adquisición mucho más reducido, entre 5 y 20 segundos; a estos equipos se les denominó de segunda generación (Figura I.3) [70].

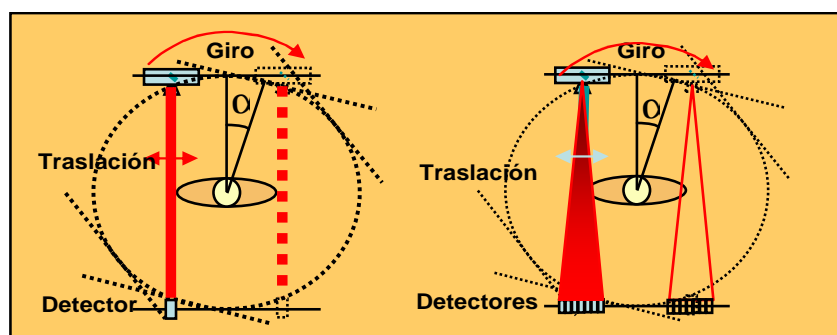


Figura I.3- Equipos de 1ª (izquierda) y 2ª generación (derecha)

Con posterioridad, comenzaron a utilizarse equipos dotados de muchos más detectores (tercera generación) eliminándose el movimiento de traslación; de esta

forma se lograba reducir el tiempo de exploración. A continuación, se desarrollaron los equipos de cuarta generación que se caracterizaron por disponer de una circunferencia completa de detectores (Figura I.4). [70]

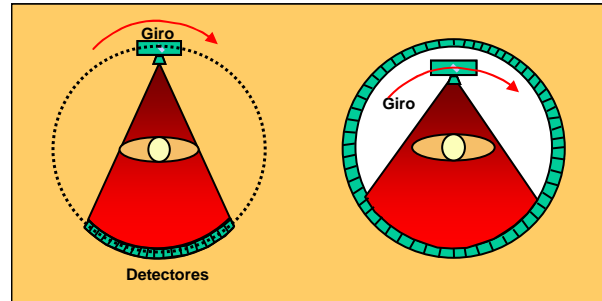


Figura I.4- Equipos de 3ª (izquierda) y de 4ª generación (derecha)

Por último, se desarrolló la tomografía computarizada espiral o helicoidal [71]. En este caso, las imágenes se obtenían de forma continua, al mismo tiempo que avanza la mesa del paciente a través del gantry. Así, el tubo de rayos X describía una ruta helicoidal alrededor del paciente. Con esta nueva modalidad se introdujo el concepto de “*pitch*” o factor de desplazamiento. El *pitch* se define como la relación entre el avance de la mesa durante una rotación del tubo y el espesor de corte (Figura I.5).

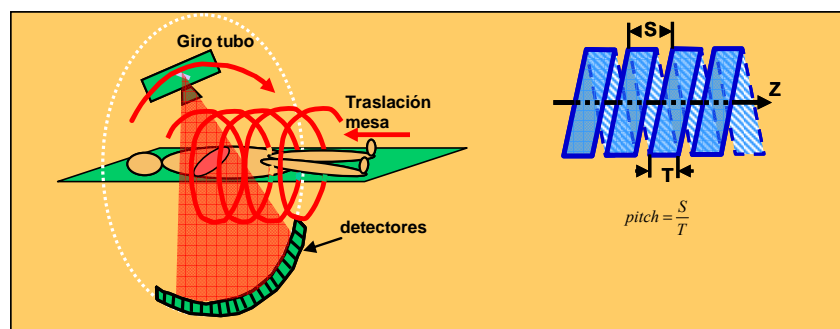


Figura I.5- TAC helicoidal

Esta moderna técnica ha supuesto avances significativos. Así, se ha logrado acortar el tiempo de exploración total y como consecuencia se ha producido una reducción de los artefactos inducidos por el movimiento, ya sea voluntario o involuntario (respiración, peristalsis intestinal, latido cardiaco); otra ventaja fundamental ha sido la posibilidad de obtener retrospectivamente cortes más finos o más gruesos a partir de los datos originales, logrando una mayor resolución espacial [70].

Tecnológicamente el siguiente avance lo supuso la introducción del TAC multicorte. Este equipo es un TAC helicoidal que en lugar de utilizar un único anillo detector utiliza varios anillos contiguos (2, 4, 6, 8, 16, 64, 128), lo que permiten realizar simultáneamente varios cortes (Figura I.6).

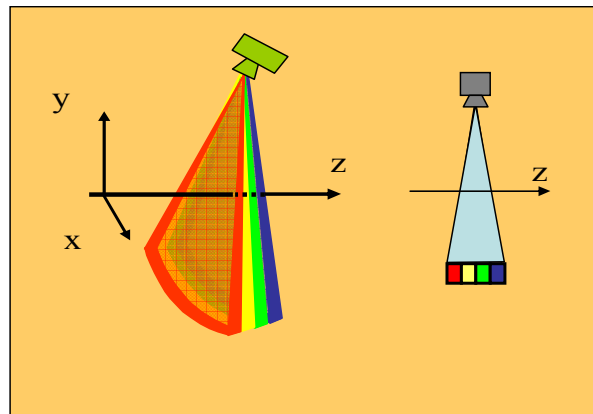


Figura I.6- TAC multicorte

La TAC permite identificar las diferentes estructuras anatómicas basándose en los distintos grados de absorción de los rayos X. Las unidades de absorción se denominan unidades Hounsfield (UH) y representan las diferencias de atenuación entre un determinada estructura y el agua que se toma como valor de referencia (valor cero) [72]. La utilización de métodos matemáticos complejos que precisan la utilización de ordenadores conduce a la reconstrucción de imágenes derivadas de los distintos coeficientes de atenuación al nivel de la sección examinada. Las unidades de volumen en que se reconstruyen las imágenes en función de las diferentes densidades encontradas se denominan voxel. El pixel es la superficie de

la base del voxel, y de su tamaño, y del espesor del corte va a depender, entre otros factores, la definición de la imagen (Figura I.7) [73].

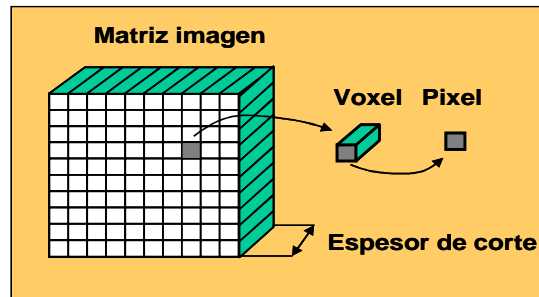


Figura I.7- Voxel y Pixel

En la Figura I.8 se representan las UH de las principales estructuras corporales que se han establecido arbitrariamente y oscilan entre -1000 (aire) y 1000 (hueso) en relación al agua (0). El aire produce señales bajas, hipodensas o hipointensas (oscuras), mientras que la sangre, el hueso o las prótesis metálicas producen señales altas, hiperdensas o hiperintensa (claras) [72].

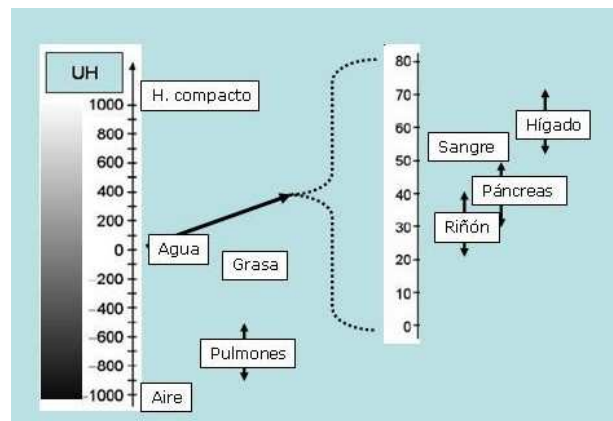


Figura I.8- UH de las principales estructuras

Cuando observamos las imágenes en un monitor hay que precisar que aunque este puede representar un máximo de 256 tonos de grises, el ojo humano solo es

capaz de discriminar 20. Dado que las densidades de los tejidos humanos se extienden por un rango (una ventana) bastante estrecho del espectro total, se debe seleccionar una determinada ventana cuyo centro se sitúe lo más cerca posible del nivel de densidad del tejido que se desee examinar.

Así, cuando analizamos un estudio cerebral, la ventana debe ser muy estrecha (80-100 UH) y el centro debe situarse próximo a la densidad media del tejido cerebral (35 UH). Las zonas hipodensas (con más agua, como líquido cefalorraquídeo o edema) se diferencian de las hiperdensas (hemorrágicas). Los coágulos y hematomas recientes (debido a la hiper celularidad, al componente férrico de la hemoglobina y a la concentración de sales cálcicas) se presentan como imágenes hiperdensas (brillantes) que se sitúan con valores por encima de +70 UH, siendo isodensas la sustancia blanca (aproximadamente +25 UH) y la sustancia gris (en torno a +40 UH) e hipodensas (oscuras) las zonas cerebrales edematosas (por debajo de + 25 UH) y el líquido cefalorraquídeo (que muestra una densidad entre 0 y +5 UH) [72].

Tras valorar todas las estructuras intracerebrales hay que cambiar la ventana con objeto de visualizar adecuadamente las estructuras óseas. Para ello, debe situarse el centro de la ventana en +300 UH con una anchura de unas 1500 UH. Por último, si hay que estudiar los tejidos blandos de las orbitas y de los senos paranasales se tiene que utilizar la ventana de partes blandas cuyo centro debe situarse en 50 UH con una anchura de unas 350 UH (Fig. I.9).

1.5.3.1.1. Aplicaciones y limitaciones de la TAC en el TCE

La TAC es la modalidad de elección en la valoración inicial de los TCE porque es un exploración rápida, de amplia disponibilidad y de gran precisión en la detección de las fracturas de cráneo, lesiones intracraneales especialmente las hemorragias y que nos permite conocer la configuración y/o desplazamiento de los ventrículos, permitiéndonos conocer aquellas situaciones que van a requerir de evacuación quirúrgica inmediata [74,75]. Sin ánimo de entrar en una descripción detallada de la profusa semiología radiológica con la que un TCE puede manifestarse, sí nos permitimos la exposición de algunos de los aspectos más importantes de la misma, con especial repercusión sobre el presente trabajo.

En términos generales los hematomas agudos se identifican fácilmente ya que aparecen como colecciones hiperdensas con diferente morfología según su localización. Si son intraparenquimatosos se presentan como colecciones circunscritas con un edema periférico y si son subdurales tienen una morfología en semiluna y aparecerán tanto en el lugar del golpe como en el del contragolpe. Con la evolución del hematoma su apariencia en la TAC cambia y los hematomas subagudos y crónicos aparecen isodensos e hipodensos al córtex cerebral, respectivamente, dificultando así su identificación. Pero, además, la TAC al identificar la zona del golpe y del contragolpe nos permite estimar sus distintos componentes y por lo tanto estratificarla [75].

La existencia de edema focal se evidencia como un área hipodensa y mal definida, las contusiones hemorrágicas son focos puntiformes e hiperdensos cerca de la superficie. El edema difuso se detecta por la disminución de la atenuación cerebral con desdiferenciación de la sustancia gris y de la sustancia blanca, hiperdensidad de la hoz del cerebro y descenso del tentorio, desaparición de los surcos cerebrales, obliteración de las cisternas de la base y compresión de los ventrículos laterales, siendo en ocasiones difícil de diagnosticar en pacientes jóvenes. Las lesiones axonales difusas se localizan típicamente en la unión sustancia gris-sustancia blanca, frecuentemente frontotemporales o en el cuerpo calloso [76,77,78].

Además (y a diferencia de la RM), la TAC permite acoger a pacientes que acudan con medidas de soporte vital y/o de control y es superior a la RM también, en la evaluación de las fracturas y de los elementos radiopacos.

En ésta técnica de imagen se puede emplear el contraste, vía endovenosa, lo que nos permitirá evaluar las lesiones vasculares y aquellos lugares donde exista disrupción de la barrera hemato-encefálica y si, además, estos dispositivos son helicoidales y de alta velocidad se pueden obtener mapas de perfusión o realizar estudios angiográficos de gran precisión y en tres dimensiones [79].

En aquellos pacientes con Glasgow leve y/o en estados de leve conmoción cerebral el papel de la TAC está menos claro y suelen no mostrar anomalías. Con el fin de evitar esta situación y para evaluar las indicaciones clínicas de la TAC en pacientes con valores en la ECG entre 13 y 15, con la intención de identificar a

aquellos tributarios de cirugía. Son dos los estudio más relevantes que se han hecho a este respecto El Canadian CT Head Rule (CCHR) [80] y el The New Orleans Criteria (NOC) [81]. El CCHR concluyó que la TAC sólo debe realizarse si el paciente presenta al menos uno de los siguientes factores: que tras dos horas desde la lesión no se alcance una puntuación de 15 en la ECG, se sospeche fractura abierta de cráneo, se sospeche fractura de la base del cráneo, el paciente presenta vómitos o tenga más de 64 años [80]. El otro gran estudio, el NOC, determinó otros criterios clínicos para la realización de la TAC: dolor de cabeza, vómitos, intoxicación por drogas/alcohol, amnesia anterógrada persistente, trauma visible por encima de la clavícula y ser mayor de 60 años, entre otros [81]. Si bien es cierto que ambos consiguieron reducir el número de TAC realizados, la baja especificidad y los diversas limitaciones que diversos estudio de validación externa posteriores han identificado [82] ha llevado a que recientemente la CDC (Centres for Disease Control) y la ACEP (American College of Emergency Physicians) [83], hayan elaborado conjuntamente una guía práctica basada en la mejor evidencia disponible, para diferenciar aquellas situaciones clínicas en las que estaría indicado o sería recomendable la realización de un TAC craneal.

Para el estudio del TCE, la TAC puede plantear algunas limitaciones. Así, como ya hemos comentado, el hematoma subagudo-crónico puede ser de difícil su detección por su menor contraste respecto al córtex cerebral pero además la lesión difusa, generalmente, no puede ser adecuadamente identificada por los procedimientos de diagnóstico de neuroimagen ya que se manifiestan como mínimas lesiones isodensas que a medida que evoluciona, se vuelven más conspicuas [74].

1.5.3.2. La Resonancia Magnética (RM)

La imagen por Resonancia Magnética (RM) se fundamenta en las propiedades del núcleo que es capaz de absorber y posteriormente emitir ondas electromagnéticas. La obtención de la imagen con la TAC se basa en la atenuación que experimentan los rayos X al atravesar los diferentes tejidos; se trata por lo tanto de una tomografía de transmisión. A diferencia de la TAC, la RM es una

tomografía de emisión dado que los tejidos absorben energía y la devuelven al medio [84].

La RM permite obtener planos tomográficos en cualquier dirección del espacio (multiplanar), siendo la técnica que posee mayor resolución de contraste, es decir la capacidad para diferenciar estructuras que tienen diferente composición. Por otro lado, se trata de un método no invasivo que no utiliza radiaciones ionizantes y sin riesgos biológicos conocidos [84].

La RM, está relativamente contraindicada en los pacientes con marcapasos cardíacos, bombas de infusión, etc. Los riesgos potenciales asociados a la aplicación de RM en pacientes con implantes ferromagnéticos o materiales de este tipo están relacionados con la inducción de corrientes eléctricas y/o calor, la interpretación errónea de artefactos y la posibilidad de movimiento o desprendimiento del implante. Para los estudios de cerebro, es recomendable retirar aparatos de ortodoncia por el artefacto que generan en la imagen. En ocasiones, los pacientes pueden presentar reacciones emocionales antes o durante la realización del estudio con RM, siendo la razón más frecuente las escasas dimensiones del interior del aparato. Cuando se les informa bien respecto de los aspectos específicos de la exploración mediante RM, incluyendo el nivel de ruido que se produce por la acción de los gradientes, las dimensiones internas del equipo y la duración de la exploración, habitualmente toleran la RM sin problemas. Si bien, eventualmente, puede ser precisa la sedación o la anestesia en algunos pacientes [80].

El fenómeno de la RM se basa en la propiedad que muestran los núcleos de algunos elementos, como el ^1H que, introducidos en un potente campo magnético, pueden absorber energía de ondas electromagnéticas (excitación) y posteriormente emitirla en forma de radiofrecuencia (relajación). La emisión de esta radiofrecuencia (RF) es captada por bobinas o antenas y se utiliza para la formación de las imágenes [80].

Los elementos fundamentales de un equipo de RM son: una fuente creadora de un campo magnético intenso y homogéneo (un imán), una antena que emita pulsos de RF de diversos valores y separados a distintos intervalos de tiempo

(secuencias de pulso), y unas bobinas receptoras para captar la señal que estos devuelven y un ordenador que reconstruya las imágenes [70].

El imán es el componente principal de un equipo de RM. La unidad de medida del campo magnético de la RM es el Tesla (T) y su relación con el Gauss (G) es de $1\text{ T}=10.000\text{ G}$. En los equipos actuales se utilizan electroimanes, generalmente de tipo superconductor. Estos consisten en una bobina o selenoide a través de la cual se hace pasar una corriente eléctrica, produciéndose como consecuencia un campo magnético (CM). La superconductividad es un fenómeno que se observa en algunos metales y materiales cerámicos y consiste en que cuando estos elementos se enfrían con criógenos (He) a una temperatura próxima al cero absoluto (-270°) no ofrecen resistencia al paso de la corriente eléctrica y solo necesitan una mínima alimentación eléctrica para su funcionamiento, de forma que el campo magnético permanece siempre activado. El campo magnético que existe en la sala de exploración puede afectar a determinados elementos ferromagnéticos o electrónicos por lo que se debe limitar el acceso de los mismos utilizando unas antenas de apantallamiento (shielding coils) que se ubican en el gantry [80].

El hidrógeno (^1H) se encuentra de forma muy abundante en el organismo, fundamentalmente en el agua y en la grasa, por eso se utiliza para efectuar la resonancia magnética. El átomo de ^1H solo tiene un protón en el núcleo y un electrón cortical. Todos los núcleos que tienen un número impar de protones, poseen un movimiento alrededor de su eje (como el movimiento de rotación de la tierra), denominado espín o momento de precesión. Toda carga eléctrica (en este caso el protón) que gire sobre si misma se comporta como un imán o dipolo magnético; así, todos los protones del organismo actúan como pequeños imanes y se les denomina dipolos nucleares. En una situación normal, la dirección de la carga de los dipolos se distribuye aleatoriamente. El estado preferido de alineación es aquel que precisa menos energía es decir el paralelo al eje magnético de la tierra [70].

Cuando se aplica un campo magnético externo, los protones de los átomos de ^1H se alinean con el campo magnético, haciéndolo en paralelo y en antiparalelo. La cantidad de protones que predominan en sentido paralelo se

denomina “exceso de protones o exceso de espines” y es directamente proporcional a la intensidad del imán, aumentando significativamente con los campos magnéticos más intensos. Así en los tejidos se forma un vector neto (vector de magnetización), suma de todos los pequeños vectores de los protones. Simultáneamente a la alineación, se produce también el movimiento de la precesión o spin en dirección al campo magnético. Los protones giran sobre su eje alrededor de la dirección del campo magnético del imán con un movimiento similar al de una peonza o al movimiento de la tierra (Figura I.9) [70].

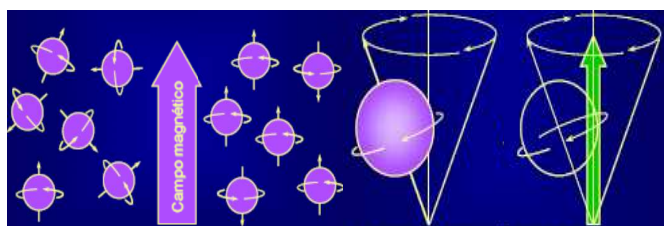


Figura I.9- Movimientos de rotación y precesión

Los protones de un tejido sometidos a un imán precesan a la misma frecuencia o velocidad (frecuencia angular), pero con distinta fase. La frecuencia de precesión es proporcional al campo magnético del imán y depende de cada núcleo. Los protones paralelos y antiparalelos pueden cancelarse sus fuerzas unos a otros; sin embargo, como hay un exceso de protones paralelos (en el nivel menor de energía), la suma de todas sus fuerzas forma un vector neto de magnetización (VM) en la dirección del exceso de protones que es longitudinal al campo externo del imán. A la dirección paralela al campo magnético se le denomina dirección longitudinal o dirección z que corresponde a la dirección pies-cabeza. Al plano perpendicular a esta dirección se le denomina plano transversal o plano x-y y representa un plano axial (Figura I.10)[85].

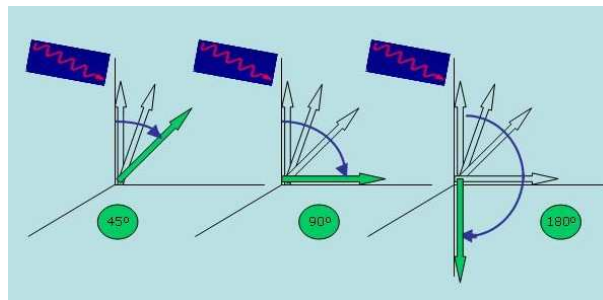


Figura I.10- Vector de magnetización
(inclinación según RF)

En estado de reposo, el vector de magnetización neto es paralelo al campo magnético (dirección longitudinal). Cuando se administra una RF de la misma frecuencia que la precesión que los protones, gracias al fenómeno de la resonancia se transfiere la energía a los protones, estos comienzan a precesar en fase (entran en sincronismo), lo que causa que el vector de magnetización neta se incline hacia el plano transversal en relación al tiempo de aplicación de la RF (Figura I.11). La emisión de una RF durante un corto periodo de tiempo se denomina pulso.

Dependiendo de la intensidad del pulso, el vector magnético se modifica 45°, 90° o 180°. Al pulso de RF que logra rotar el vector de magnetización del plano longitudinal al plano transversal se le denomina pulso de RF de 90°. Si el pulso de RF rota la magnetización neta 180° en la dirección menos z (- z), se le denomina pulso de 180°. Por tanto, tras la aplicación de un pulso de RF de 90°, la magnetización horizontal gira al plano transversal y a esta magnetización se le denomina magnetización transversal (Figura I.11) [85].

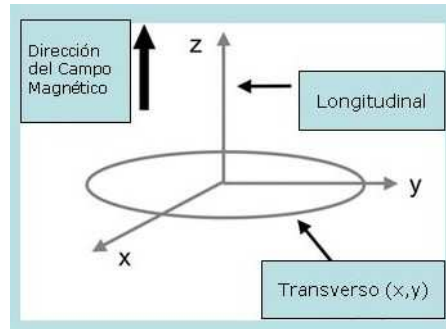


Figura I.11- Planos

Después del pulso de 90° , tras producirse la magnetización transversa, la magnetización horizontal es cero. Tras la finalización de este pulso, la magnetización transversa comienza a desaparecer y la magnetización horizontal tiende a volver a alcanzar su situación de origen, paralela a la dirección del campo magnético (Figura I.12) [84].

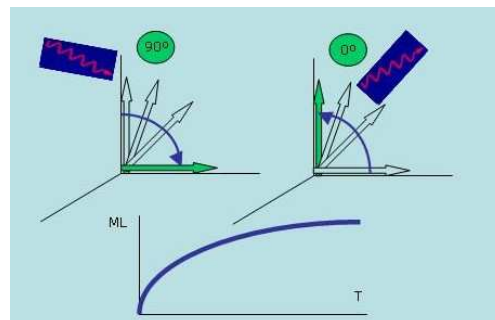


Figura I.12- Vuelta a la magnetización horizontal

La señal de radiofrecuencia producida como consecuencia de la vuelta a la situación original, induce una corriente eléctrica en una bobina (antena) colocada en su cercanía (Figura I.13). Esta corriente eléctrica puede ser digitalizada y almacenada con el propósito de posteriormente generar imágenes. Una imagen de RM es la representación espacial de la distribución de las magnetizaciones de cada voxel que a su vez son proporcionales a la concentración de átomos de ^1H [85].

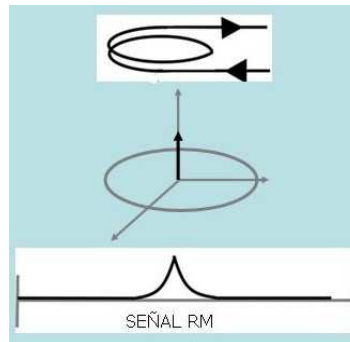


Figura I.13 - Inducción de corriente eléctrica.

La relajación es el proceso, por el cual los protones vuelven al estado que tenían antes de la aplicación del pulso de excitación de RF. Durante el proceso de relajación, se devuelve la energía absorbida al entorno molecular. Los protones se desfazan y se pierde el vector transversal y simultáneamente se recupera el vector longitudinal. Por lo tanto, tras el fin del pulso de 90° se producen dos procesos simultáneos pero independientes: la recuperación de la magnetización longitudinal y la pérdida de la magnetización transversal. Esta relajación se denomina T1 o tiempo de relajación longitudinal y se produce de manera progresiva, siendo más rápida en los primeros instantes y más lenta hacia el final, pudiendo representarse mediante una curva exponencial [85].

El parámetro T1 es el tiempo que precisa la magnetización longitudinal, tras la interrupción del pulso de RF, para alcanzar desde 0% (cuando se ha producido la magnetización transversa), hasta el 63% de su valor inicial. El 27% restante tarda en recuperarse cinco veces más. La velocidad a la que se produce el fenómeno de la relajación longitudinal (T1), es distinta en función de la composición protónica de los distintos tejidos, siendo este parámetro característico de cada uno ellos.

Los protones precesando tienen que transferir energía al medio para relajarse. Esta transferencia de energía depende de la relación entre los campos magnéticos de los protones y los del medio. El ^1H en una molécula de grasa tiene facilidad para liberar energía (T1 corto), dado que los enlaces de carbono en los extremos de los ácidos grasos tienen frecuencias de precesión próximas a las del

^1H , mientras que el ^1H en una molécula de agua tiene dificultad en liberar energía (T1 largo) ya que las pequeñas moléculas de agua se mueven muy deprisa y por tanto, los protones liberan con dificultad su energía al medio [85].

Así, en el cerebro podemos observar que la sustancia blanca tiene un tiempo de relajación T1 muy corto, mientras que el LCR (agua) tiene un tiempo de relajación T1 muy largo. La sustancia blanca genera los píxeles más luminosos (blancos), mientras que el LCR genera los más oscuros (negros) y la sustancia gris, los intermedios (Figura I.14). En la mayoría de los procesos patológicos se produce un aumento del contenido de agua en el parénquima cerebral, es decir las células tienen una mayor permeabilidad a esta, por lo que el contenido de agua libre es mayor y por tanto en estos tejidos y estructuras el T1 será más largo. En algunas circunstancias especiales, se pueden observar estructuras líquidas con T1 corto y por tanto con señal intensa (blanca) como sucede por ejemplo en los quistes broncogénicos o en la hemorragia subaracnoidea en fase aguda; esto es debido a la presencia de una alta concentración de proteínas que enlentecen el movimiento de las moléculas de agua [84].

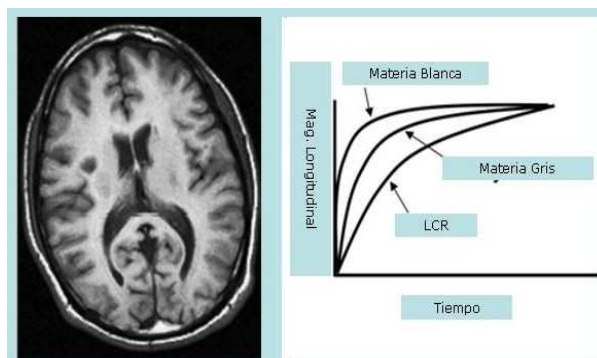


Figura I.14- Imagen en T1. Relajación horizontal

Simultáneamente a la relajación longitudinal se produce la relajación transversal. La relajación transversal recibe la denominación arbitraria de T2. Si el T1 refleja el retorno a la magnetización longitudinal, el tiempo de relajación T2, guarda relación con la magnetización transversal, producida tras la aplicación de un

pulso de RF de 90° . Durante el pulso de RF, los protones comienzan a precesar juntos (están en fase). Tras el pulso, los protones comienzan a desfasarse debido a la presencia de inhomogeneidades del campo magnético externo y a las locales, causadas por los elementos magnéticos naturales del entorno molecular. Como consecuencia, se produce un descenso en la señal.

Al comienzo, la magnetización transversa esta completamente en fase y la señal de RM es máxima. Cuando la magnetización transversa comienza a desfasarse, los protones dejan de estar orientados en la misma posición y la señal de RM decrece hasta que la magnetización está completamente desfasada, tiempo en el que la señal de la RM es cero. La bobina capta la emisión de RF que se produce tras la relajación transversal y al transforma en un impulso eléctrico que servirá para la formación de la imagen [85]. El tiempo de relajación T2 es un parámetro característico de la composición de los distintos tejidos y se define como el tiempo que transcurre para que la magnetización transversa descienda hasta un 37% en relación a su valor de inicio (100%). Las moléculas de agua se mueven muy deprisa y sus campos magnéticos locales fluctúan rápidamente, de una manera muy similar, por lo que no hay grandes diferencias en los campos magnéticos internos de lugar a lugar.

Por lo tanto, los protones permanecen acompasados durante mucho tiempo, por eso el T2 es más largo. Con los tejidos que poseen moléculas más grandes se producen mayores variaciones en los campos magnéticos locales, por lo que los protones pierden la fase más rápidamente, por eso el T2 es más corto [85].

Así, en el cerebro, la sustancia blanca tiene un T2 corto y se desfasa rápidamente mientras que el LCR se desfasa lentamente y por tanto tiene un T2 largo. La sustancia gris tiene un valor intermedio, al no tener en su composición tanta mielina y tener más celularidad, será hiperintensa en relación a la sustancia blanca. El LCR tendrá los píxeles hiperintensos (blancos), mientras que la sustancia blanca se representará por los píxeles más oscuros (gris oscuro-negro) (Figura I.15) [84].

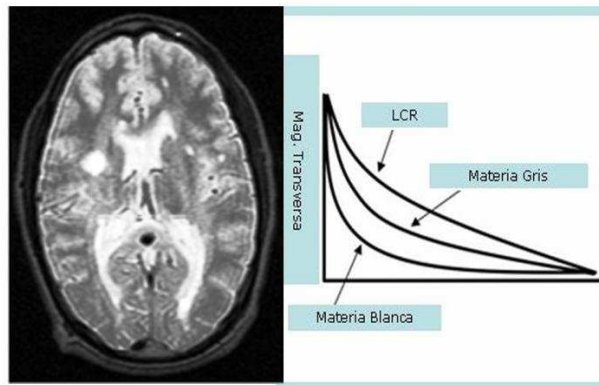


Figura I.15- Imagen en T2. Magnetización transversal

Como en la mayor parte de los procesos patológicos se produce un incremento en la cantidad de agua libre o de volumen, las secuencias potenciadas en T2 se utilizan con mayor frecuencia para detectar cuadros patológicos.

Cuando en lugar de un sólo pulso de RF de 90° , utilizamos varios, a este proceso se le denomina secuencia de pulsos. Las secuencias de pulsos son la serie de pulsos de RF que se aplican para la formación de imágenes. Básicamente determinan la inclinación del vector de magnetización (grados de inclinación), el tiempo que tiene que transcurrir entre cada pulso de excitación y el tiempo de adquisición de la señal. Se conoce al tiempo de repetición (TR) como, el tiempo que transcurre entre una secuencia y la siguiente. Un TR de menos de 500 msec se considera corto y si es mayor de 1500 largo. En la Figura I.16 presentamos las curvas T1 del cerebro y del LCR. Cuando esperamos un tiempo largo antes de repetir el pulso de 90° (TR largo), la magnetización longitudinal se ha recuperado bastante, por lo que los vectores longitudinales que volverán a inclinarse 90° diferirán poco, es decir existirá sólo una pequeña diferencia en la intensidad de la señal entre estos tejidos.

Si por el contrario, el segundo pulso lo enviamos después de un tiempo más corto (TR corto), la diferencia en la magnetización horizontal es más grande y existirá un mayor contraste entre los tejidos. La imagen resultante se conoce como imagen potenciada en T1. La diferencia de la intensidad de la señal, el contraste

de los tejidos es debida, principalmente a sus diferencias en el tiempo de relajación T1. Para intensificar todavía más las imágenes potenciadas en T1 se puede utilizar un medio de contraste, que en la RM se basan en compuestos de Gadolinio [73,84].

Cuando esperamos un tiempo largo, la diferencia en intensidad de la señal es debida a las diferentes densidades protónicas, obtenemos lo que se denomina imagen potenciada en densidad protónica o densidad spin. Es particularmente útil para la identificación de lesiones cercanas a los ventrículos, que tienen gran contenido en agua. La escala de intensidades en la imagen es proporcional a la densidad de núcleos de Hidrogeno. Hay que recalcar que no es densidad absoluta de tejido, sino densidad de núcleos de ^1H , que provienen básicamente del agua y de los tejidos grasos (los cuales se verán hiperintensos). Su imagen es directamente proporcional a la densidad de núcleos de Hidrogeno [70].

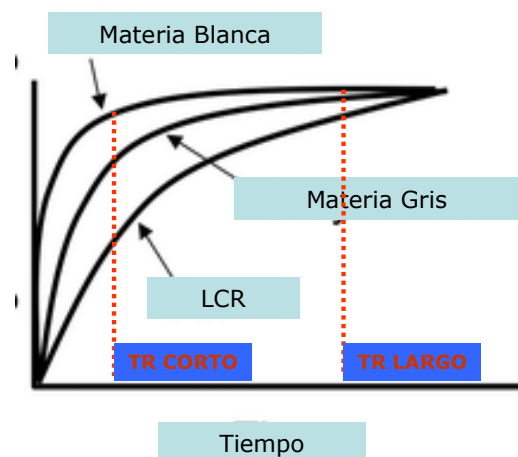


Figura I.16- Tiempo de repetición

Si tras aplicar un pulso de RF de 90° , cuando ya se ha producido la magnetización transversal y comienza el desfase en el plano transversal, aplicamos un nuevo pulso de 180° , este actúa como una pared de goma, haciendo que los protones se vuelvan en dirección contraria; a continuación, vuelven a su posición original, poniéndose otra vez en fase, lo que da como resultado una magnetización

transversal mayor (Figura I.17), los spines vuelven a su posición original, formando un “eco” denominado spin-eco [84].

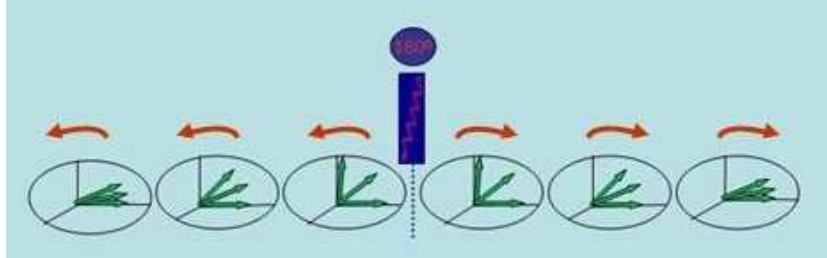


Figura I.17- Spin eco

El tiempo entre el pulso de 90° y el pico del eco se denomina tiempo de eco (TE). Un poco más tarde, los protones que precesan más rápidamente se despliegan y nuevamente disminuye la señal. Si volvemos a aplicar un nuevo pulso de 180° , este fenómeno vuelve a repetirse, por lo que podemos obtener más de una señal, más de un spin-eco. La curva que conecta las intensidades de los spin-ecos es la curva T2. Si no utilizamos el pulso de 180° , la intensidad de la señal decae más rápidamente y la curva resultante (Figura I.18) se conoce como curva T2* (T2 estrella) [70].

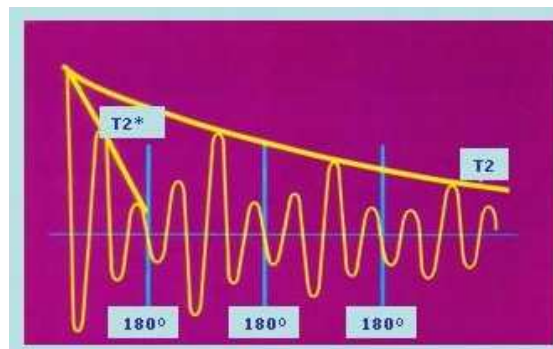


Figura I.18- Curva T2

La secuencia de pulso descrita (pulso de 90° seguido de otro de 180°), se denomina secuencia de spin eco, es la más utilizada en la RM y permite obtener imágenes ponderadas en T1, T2 y densidad protónica. Pero también existen otras

secuencias de pulso; multi spin eco (múltiples pulsos de 180° para generar múltiples ecos), turbo spin eco en la que también se utilizan múltiples pulsos de 180° , pero en lugar de formar múltiples imágenes como en el caso anterior, todos los ecos se utilizan para generar una sola imagen.

La secuencia de inversión-recuperación (pulso de 180° seguido de otro de 90° que nos permite suprimir las señales no deseadas (por ejemplo de grasa o de agua); la secuencia FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery image) es una variante de la secuencia inversión-recuperación en la que se obtienen imágenes con una alta potenciación en T2 y se suprime la señal del líquido. Por último, la secuencia de eco de gradiente (EG) o “*gradient recalled echo*” (GRE) en inglés, en la que el pulso de la RF inicial es menor de 90° y además no va seguida del pulso de 180° . Presenta como ventaja la disminución del tiempo de adquisición en secuencias potenciadas en T2 y como desventaja relativa, que registran una mayor susceptibilidad ferromagnética [73,85].

La RM es una técnica muy adecuada para el estudio del cerebro ya que este tiene una gran cantidad de agua y por lo tanto de hidrógeno. El ajuste de las diferentes secuencias en los pulsos de radiofrecuencia durante la adquisición, permite obtener imágenes ponderadas según la densidad de protones o según los parámetros de tiempos de relajación T1 y T2 característicos de los tejidos.

Atendiendo a estas propiedades, las adquisiciones ponderadas en T1 y T2 presentan una inversión de los contrastes entre sustancia gris y sustancia blanca. Así, en la secuencia T1 la sustancia gris es menos intensa que la blanca y la señal del LCR es hipointensa. En la imagen T2 la sustancia gris es mas intensa que la blanca y la señal del LCR es la más intensa. Se trata por tanto de una técnica de gran capacidad para diferenciar la sustancia gris de la blanca [84].

Ciertas sustancias, llamadas paramagnéticas producen un acortamiento del tiempo de relajación de los protones de los alrededores, lo que se denomina refuerzo de la relajación de los protones. Nuestro organismo contiene sustancias paramagnéticas como por ejemplo la melanina, productos de degradación de la hemoglobina, y metahemoglobina, las cuales se encuentran en los hematomas, y también el oxígeno molecular [84].

El Gadolinio es una sustancia paramagnética que se utiliza como medio de contraste en la RM. Este compuesto en su estado libre es tóxico por lo que se administra junto con un quelato. El efecto de la utilización del gadolinio es un cambio en la intensidad de la señal, acortando el T1 y el T2 de los protones de su alrededor. Esto produce un aumento en la intensidad local de la señal en las imágenes potenciadas en T1 y una disminución de la señal en las imágenes potenciadas en T2. El Gadolinio se administra de forma i.v., por lo que su concentración será mayor en los lugares más vascularizados.

En los tumores se produce un doble fenómeno de llegada del Gadolinio, por la inmadurez de la barrera hematoencefálica y por la neovascularización. Al llegar el Gadolinio al tejido tumoral acorta el T1, por lo que la señal del tumor es más intensa en las imágenes potenciadas en T1, mientras que las señales del edema peritumoral no se modifican. Si realizamos un estudio potenciado en T2, se produce una pérdida de la señal en aquellos lugares en los que llega el Gadolinio. Dado que la pérdida de la señal es más difícil de apreciar que el aumento de la misma, tras la administración del contraste la técnica de imagen utilizada es la T1.

Cuando se utiliza el Gadolinio, es frecuente emplear una secuencia denominada supresión de la señal de la grasa. Como la grasa presenta una intensidad de señal elevada en las imágenes ponderadas en T1, la supresión de ella permite incrementar la certeza de que una señal hiperintensa representa sólo el realce obtenido por el uso del contraste. También es útil para acentuar la señal de edema en los tejidos en las imágenes potenciadas en T2 [70].

1.5.3.2.1. Aplicaciones y limitaciones de la RM en el TCE

La RM tiene una mayor resolución espacial que la TAC o lo que es lo mismo tiene mayor finura en los detalles visibles de la imagen, pero además tiene mayor sensibilidad en las lesiones del tronco cerebral, fosa posterior y en las regiones adyacentes al hueso [86].

Además de las secuencias de rutinarias en T1 y T2, se puede complementar el estudio con la *secuencia FLAIR* que aumenta la visibilidad de las lesiones de la corteza permitiéndonos evaluar lesiones corticales focales como las contusiones, de la sustancia blanca, espacio subaracnoideo (ya que la hemorragia es con

frecuencia focal, adyacente a un daño cortical o un hematoma subdural), regiones periventriculares (la hemorragia ocupa la zona declive del ventrículo y forma un nivel que en ocasiones asocia hidrocefalia) y es especialmente útil en la valoración del DAI, sobre todo en las imágenes sagitales y coronales, y especialmente en la valoración del cuerpo calloso y el fórnix [87].

La secuencia eco de gradiente es muy sensible a la presencia de ferritina y hemosiderina que son productos de degradación de la hemoglobina. Éstos dos productos generan una alteración de la susceptibilidad magnética local que se detecta como áreas con pérdida de la señal permitiéndonos identificar así, si el área de hemorragia, es aguda o crónica. Sin embargo, esta secuencia tiene un uso limitado en la evaluación de las contusiones corticales de la región del hueso temporal porque éste genera inhomogeneidades en el campo magnético que se acentúan cuando se utilizan campos magnéticos más potentes, por ejemplo en las RM de tres teslas.

De forma general podemos considerar que la RM es el estudio de elección en pacientes con lesión cerebral traumática aguda cuando los hallazgos neurológicos son inexplicables por el TAC y además, es la técnica de elección en los casos de TCE subagudo y crónico porque puede detectar los efectos secundarios del traumatismo (edema, encefalopatía hipóxico-isquémica, DAI, etc) [88,89].

Sin embargo, la RM tiene algunas limitaciones para el estudio de los TCE agudos. Tiene una menor disponibilidad en urgencias, tiempos de exploración largos, mayor sensibilidad a los movimientos, incompatibilidad con medidas de soporte vital y/o monitorización, baja sensibilidad para detectar fracturas óseas y fragmentos de hueso. Por lo que, y como ya hemos comentado anteriormente, su única indicación en el evento agudo es cuando existe una discrepancia entre la clínica y los hallazgos de la TAC ya que proporciona mayor sensibilidad para detectar lesiones parenquimatosas especialmente en la fosa posterior y superficie cortical [84,90].

1.5.3.3. Clasificación de los TCE en neuroimagen estructural: TCDB

La amplia difusión de los procedimientos de neuroimagen estructural en el estudio del TCE ha permitido el desarrollo de criterios relativamente consensuados

con repercusiones inmediatas sobre el diagnóstico del paciente, sin embargo no estaba suficientemente bien establecida la posible importancia de los hallazgos radiológicos sobre el pronóstico del mismo. En un intento de aportar información en ambos sentidos (diagnóstico y pronóstico) en 1979 el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) desarrolló junto con los investigadores de varios centros clínicos el estudio piloto conocido como la Trauma Coma Data Bank (TCDB), estableciendo para esta iniciativa de investigación unos protocolos de procedimientos así como un vocabulario clínico común [52]. Del análisis de los datos obtenidos hasta agosto de 1988 se propusieron unas categorías según los tipos de anormalidad visualizada en la TAC y se concluyó, que existía una fuerte asociación entre los hallazgos de la TAC, mortalidad y la frecuencia del aumento de la presión intracraneal. Esto indicaba que los hallazgos de la TAC eran un muy buenos predictores del riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal u otra lesión tributaria de intervención quirúrgica urgente [52].

Las categorías propuestas se conocen en la actualidad bajo el epígrafe genérico de “criterios TCDB” y suponen un modo de expresar y relacionar los diferentes hallazgos radiológicos posibles (ver Tablas I.1, I.2 e I.3). A modo resumido estas categorías son:

a) Lesión difusa tipo 1 (DAI I)

Ausencia rigurosa de patología intracraneal visible en la TAC. Pronóstico: Buena recuperación (BR)=27%, Muerte (M) + Estado Vegetativo Permanente (EVP)= 17%.

b) Lesión difusa tipo 2 (DAI II)

Las cisternas peritruncales están presentes (lo que descarta “swelling”) y las estructuras de la línea media (III ventrículo) están centradas o mínimamente desplazadas (≤ 5 mm). En esta categoría pueden coexistir lesiones focales (pequeñas contusiones corticales aisladas, una contusión en el tronco, hemorragia subaracnoidea o múltiples petequias en el cuerpo caloso) con cuerpos extraños y fragmentos óseos de menos de 25 ml. Pronóstico: BR=8,5%, M+EVP= 25%.



TIPO DE LESIÓN	HALLAZGOS	TAC
Lesión difusa tipo 1 (DAI-I)	Ausencia rigurosa de patología intracraneal visible en la TAC	
Lesión difusa tipo 2 (DAI-II)	Las cisternas peritruncales están presentes, la línea media (III ventrículo) está centrada o desplazada (≤ 5 mm). Lesiones focales < 25cc. Cuerpos extraños y/o fragmentos óseos de menos de 25 ml	

Tabla I.1- Lesiones difusas tipo 1 y 2

c) Lesión difusa tipo 3 (DAI III)

La línea media está casi centrada (5 mm de desplazamiento), pero las cisternas peritruncales aparecen comprimidas o ausentes, lo que traduce la presencia de “swelling” o edema cerebral. En este grupo las lesiones focales, si existen, han de ser menores de 25 ml. Pronóstico: BR= 3,3%, M+EVP= 57%.

d) Lesión difusa tipo 4 (DAI IV)

Desviación de la línea media 5mm en ausencia de lesiones focales mayores de 25 ml. El ejemplo más típico de este perfil es el hematoma subdural agudo que se aprecia en la TAC como una fina colección subdural biconvexa y que por su escaso volumen no justifica el desproporcionado desplazamiento de la línea media. En el ejemplo propuesto, las colecciones subdurales siempre deben ser evacuadas lo más precozmente posible, pues la presencia de las mismas constituye un factor de riesgo para el incremento del daño secundario. Pronóstico: BR=3,1%, M+EVP=75%.



TIPO DE LESIÓN	HALLAZGOS	TAC
Lesión difusa tipo 3 (DAI-III); edematización	Cisternas comprimidas o ausentes. Línea media centrada o desplazada ≤ 5 mm. Lesiones focales de < 25 cc.	
Lesión difusa tipo 4 (DAI-IV)	Desplazamiento de la línea media > 5 mm. Sin lesiones focales $>$ de 25 cc.	

Tabla I.2- Lesiones difusas tipo 3 y 4

e) Lesión focal no evacuada

Existen focos quirúrgicos de 25 ml. El desplazamiento de la línea media es proporcional al volumen del foco, y la puntuación en la ECG está, asimismo, relacionado directamente con el grado de desplazamiento. Si se desarrolla daño cerebral secundario, pueden tender a crecer, rodearse de edema vasogénico y generar HIC. Como ejemplos representativos están los hematomas epidurales puros y las contusiones puras. Los hematomas epidurales deben ser considerados quirúrgicos siempre que su volumen supere los 25 ml. Si se evacuan en menos de 4 horas después del impacto tienen buen pronóstico. Si, por el contrario, la cirugía se demora se pueden convertir en un patrón de lesión difusa tipo 4. Las contusiones únicas puras, con frecuencia, no determinan aumentos patológicos de la PIC por lo que pueden tratarse conservadoramente. Cuando se asocia daño cerebral secundario, habrá HIC y el pronóstico también será malo, por lo que deberán ser extirpadas. En otras ocasiones, habrá contusiones múltiples unilaterales que generan un gran desplazamiento de la línea media e HIC. Pronóstico: BR= 2,8%, M+EVP= 69,5%.

f) Lesión focal evacuada

Alude a cualquier lesión extirpada quirúrgicamente. Dentro de este patrón postoperatorio pueden encontrarse dos situaciones especiales: 1) clara mejoría de los parámetros radiológicos, y 2) presencia de “swelling” asociado o no

a nuevas lesiones focales. A este respecto, cabe mencionar el hematoma subdural o epidural que preoperatoriamente generaba un desplazamiento proporcional de la línea media. Postoperatoriamente, bien por demora en la cirugía, bien por algún episodio de hipotensión, puede apreciarse en la TAC de control un “swelling” o edema hemisférico (lesión difusa tipo 4). Pronóstico: BR=5,1%, M+EVP= 51%.

Cabe recordar, en relación a los hallazgos en los TCE-Sv, que más de la mitad de los pacientes mantienen el mismo patrón de TAC.


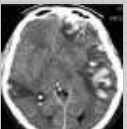
TIPO DE LESIÓN	HALLAZGOS	TAC
Lesión focal evacuada	Existencia de focos quirúrgicos 25 ml. El desplazamiento de la línea media es proporcional al volumen del foco, y la puntuación en la GCS está, asimismo, relacionado directamente con el grado de desplazamiento.	
Lesión focal no evacuada	Lesión focal > de 25 cc. de volumen y que no se ha evacuada.	

Tabla I.3- Lesiones focales

Gracias a esta clasificación se posibilita la detección (en la medida que se comporta como un indicador del paciente con un daño cerebral severo) de aquellas situaciones que podían desembocar en una hipertensión intracraneal y ser, por lo tanto, tributaria de una intervención quirúrgica programada y precoz o nos permitieran identificar a aquellos pacientes con un daño cerebral difuso y cuyo curso evolutivo sería equiparable a aquellos con una masa no evacuada [91].

En los últimos años, han surgido numerosos trabajos que confirman el poder predictivo de la TCDB que hoy en día sigue siendo la escala más ampliamente usada, principalmente debido a sobre otras posibles variables de pronóstico global, estima sobre el mismo la influencia negativa de las lesiones masivas frente a las moderadas [92], difusas frente a las focales, bihemisféricas frente a unihemisféricas [93], intracerebrales frente a extracerebrales [94], corticales fronto-temporales frente a parieto-occipitales [95] y finalmente subcorticales o

tronco-encefálicas frente a corticales [96]. Otros estudios han demostrado la capacidad de la TCDB para predecir no sólo la situación funcional global sino, también, aspectos funcionales concretos como la capacidad de marcha o de autonomía en actividades básicas de la vida diaria [95], así como los déficits cognitivos o conductuales que aparecen a largo plazo en pacientes que han sufrido un TCE [97].

1.5.4. Neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional se utilizan para evaluar las lesiones secundarias, que se desarrollan entre días y meses después del TCE. A continuación vamos a realizar una breve revisión de la mayoría de las mismas y centrándonos fundamentalmente en la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), objeto de la presente Memoria de Investigación.

A diferencia de los procedimientos estructurales (tal y como se ha mencionado, principalmente la TAC y la RM) los procedimientos estructurales han sido empleados en el estudio del TCE en etapas relativamente recientes. Igualmente, su uso no es tan difundido en la clínica habitual y la información disponible procede de su empleo en términos de investigación. Estos hechos condicionan la ausencia de unos criterios consensuados tanto en términos de descripción de los posibles hallazgos como en el establecimiento de patrones de los mismos. En imagen neurofuncional no existe un marco de referencia similar al TCDB disponible para la imagen estructural. De cualquier modo la mayoría de los autores que investigan la patología neurotraumática coinciden en la mayor sensibilidad de estos procedimientos para detectar cambios inducidos tanto por el traumatismo en sus fases precoces como tardías [76,86].

Los aspectos más relevantes de estos hallazgos se exponen en la discusión de la presente memoria.

1.5.4.1. La resonancia magnética espectroscópica (MRS)

Esta técnica, en contraste con las técnicas de neuroimagen que ofrecen imágenes sobre la integridad estructural del cerebro, nos aporta información en vivo de procesos neuroquímicos mediante la detección de señales de solutos

individuales en los tejidos del cuerpo. Aunque, la MRS se basa en la detección y medición de señales magnéticas de ciertos núcleos para el estudio de la patología bioquímica, la mayoría de los estudios se basan en la espectroscopia protónica (^1H -MRS) y la del fósforo (^{31}P -MRS), si bien es cierto que la ^1H -MRS continua siendo la técnica mas frecuentemente utilizada [73].

Mediante la MRS, tal como ya hemos mencionado podemos obtener datos acerca de varias moléculas biológicamente relevantes como: a) el lactato que es un marcador de metabolismo anaerobio [98] y por lo tanto un indicador indirecto de hipoxia y de isquemia; b) el N-acetil aspartato (NAA) que es un marcador de “salud” neuronal y sufre una marcada disminución en áreas desmielinizadas como ocurre en la esclerosis múltiple; c) la creatinina total (creatinina y fosfocreatinina: Cr+PCr) que está relacionada con la energía del metabolismo; d) la colina (Cho) que es un marcador de inflamación [98] y que se eleva en situaciones de proliferación celular; e) el mio-inositol que es un marcador glial [99], el glutamato, un neurotransmisor que en exceso puede indicar daño por excitotoxicidad etc.

1.5.4.1.1. Aplicaciones y limitaciones de la MRS en el TCE

Estudios realizados durante el primer y segundo mes después de TCEs moderados-severos sugerían que la MRS mostraba correlaciones con los test neurofuncionales y los resultados funcionales, pero además en estudios de tipo longitudinal se sugería que inicialmente había una reducción del NAA en la sustancia blanca con recuperaciones a niveles prácticamente normales en dos meses en los casos de TCE moderados y en unos seis meses en los casos más graves. Sin embargo el nivel de NAA en la sustancia gris permanecía por debajo del nivel normal durante al menos seis meses después del evento traumático [100,101].

Hay, también un amplia base bibliográfica que describe que la reducción de la ratio NAA/creatinina y de NAA, es un hallazgo constante en los TCE y que además la reducción de esta ratio es un predictor de mal pronóstico, siendo este índice de mayor utilidad para estimar la evolución desfavorable de los pacientes que el empleo exclusivo bien de la MRS o de la DWI [102,103].

En este mismo contexto se ha propuesto también el empleo con valor diagnóstico y/o pronóstico de la detección de un aumento de los niveles de lactato, sin embargo hasta el momento no existen suficientes datos para justificar su uso en la clínica rutinaria [104].

1.5.4.2. La resonancia magnética funcional (f-MRI)

Esta técnica comenzó a desarrollarse en la década de los 90 y se basa en el fenómeno de que la RM es sensible a los cambios de oxígeno en la sangre debido a que la hemoglobina tiene propiedades magnéticas diferentes según esté, o no, unida al oxígeno. El aporte de oxígeno a un grupo de neuronas que está desarrollando una actividad se realiza mediante la hemoglobina que está presente en los glóbulos rojos. La variable hemodinámica más ampliamente usada es la oxigenación dependiente de los niveles de oxígeno o Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) [105]. Acorde a esto, la actividad neuronal induce cambios en el FSC mayores que $CMRO_2$ (cerebral metabolic rate for O_2 o tasa metabólica cerebral de O_2), es decir, se produce un aumento en la proporción de desoxihemoglobina (paramagnética) con respecto a la oxihemoglobina (diamagnética); a este fenómeno se le denomina efecto BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Este proceso aparece de 1 a 2 segundos después del inicio de la actividad eléctrica neuronal y persiste aproximadamente durante 6 segundos después de finalizada la activación. En las imágenes de f-MRI la desoxihemoglobina como es paramagnética genera una distorsión del campo magnético, mientras que la oxihemoglobina al ser diamagnética es insensible al fenómeno de la resonancia [73].

La utilización de las secuencias de RF sensibles a este efecto BOLD permite explorar estados del cerebro en funcionamiento y analizar cambios regionales en la actividad hemodinámica en base a la función cerebral, infiriendo desde las imágenes diferentes patrones de actividad cerebral. Así, en una situación de no estímulo en la señal BOLD aparecerán pequeñas fluctuaciones (que no son apreciables visualmente, por lo que es necesario usar métodos matemáticos complejos) en la frecuencia de la f-RM y dado que éstas son anatómico y temporalmente coherente podremos identificar a la "red neuronal en reposo" [106].

1.5.4.2.1. *Aplicaciones y limitaciones de la f-MRI en el TCE*

La f-RM en diversos estudios sobre la memoria ha demostrado la existencia de un patrón diferencial entre pacientes con TCE moderado-severo y los voluntarios sanos y que también es capaz de discriminar en algunos de los pacientes en estado vegetativo que conservan un cierto grado de conciencia y por lo tanto, son susceptibles de alguna recuperación. Sin embargo, la relación entre los cambios en la imagen y las diferencias en el flujo vascular no está del todo clara. Estas discrepancias no están sólo presentes entre los diferentes grupos de trabajo, sino incluso en el principal de ellos, de hecho Mc Allister et al. hallaron, en su segundo trabajo [107], un patrón anómalo e incongruente con su primer trabajo [108]. Estos datos acentúan la necesidad de futuros trabajos en los que se controle de una forma más estricta las condiciones en las que al paciente se le realiza el estudio y se tenga en consideración la sensibilidad de la RM a la aparición de artefactos en las áreas de interés del TCE [109].

1.5.4.3. La Resonancia magnética de difusión (DWI) y de tensor de difusión (DTI)

La DWI permite estudiar el movimiento de las moléculas de agua a través de su difusión en una dirección en particular. Este movimiento se denomina isotrópico cuando es igual en todas direcciones del espacio. En la materia blanca cerebral este movimiento es asimétrico (anisotrópico) ya que el agua difunde más rápidamente siguiendo el eje longitudinal de los axones que perpendicularmente a los mismos. Por tanto, mediante la magnitud y dirección de la difusión de los protones del agua, en diversas direcciones, generalmente seis [110], se puede calcular la matriz o el tensor de difusión (del inglés difusión tensor imaging, DTI) que representa la orientación e integridad de los tractos de materia blanca. La anisotropía es el parámetro de la DTI más potente [111] y que nos permite conocer la microestructura de los tejidos a través de la cuantificación de la extensión de la difusión que ocurre en una particular dirección en cada voxel de la imagen. La tractografía, no es sino, la representación en 3D de esta información permitiéndonos mediante un mapa de color representar la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo de los tractos de la sustancia

blanca en los tres ejes del espacio: “x” derecha-izquierda (fibras comisurales), “y” antero-posterior (fibras de conexión interlobares) y “z” rostro-caudal. Por convención, los tractos del eje “x” se representan mediante el color rojo, los del eje “y” con el verde y los del eje “z” con el azul [112,113].

1.5.4.3.1. Aplicaciones y limitaciones de la DWI y del DTI en el TCE

La DWI es, tal y como ya se ha descrito anteriormente, una secuencia de la RM sensible a la difusión del agua a través de los tejidos, de forma que una difusión restringida (edema citotóxico o infarto isquémico) se evidenciará como una reducción aparente del coeficiente de difusión (en inglés *apparent diffusion coefficient*, ADC) y, por lo tanto, una señal hiperintensa en la imagen [114,115].

Las áreas con un descenso en el ADC, en el contexto de un TCE, se han relacionado con el edema cerebral [116] y con el DAI [117] con un potencial predictivo en cuanto a la duración del coma y al grado de recuperación funcional [118,119].

Dado que la difusión del agua en la sustancia blanca no es aleatoria sino paralela a los ejes de los axones, los cambios en la estructura de éstos en un TCE pueden ser representados usando una reconstrucción en 3D. De hecho, en modelos animales [120] las alteraciones en la DTI mostraron una concordancia con las alteraciones histológicas. Y las reducciones focales del ADC han sido identificados en los diversos grados del TCE, también en el severo [121] y la magnitud del cambio en el ADC se ha correlacionado con el resultado funcional a largo plazo [122].

Según recientes estudios, la utilidad de la DTI en el diagnóstico, la evaluación del desarrollo y estudio de la neuroplasticidad podría aumentarse si se combina con otras técnicas [86].

1.5.4.4. La Magnetoencefalografía (MEG)

Es una nueva tecnología basada en la detección de campos magnéticos que permite la valoración en tiempo real de la electrofisiología cerebral. La MEG permite objetivar en milisegundos la actividad cerebral y proporciona mapas funcionales cerebrales con una resolución de milímetros cúbicos [123,124].

1.5.4.4.1. Aplicaciones y limitaciones de la MEG en el TCE

Esta técnica ha demostrado su superioridad sobre la electroencefalografía (EEG), ya que aunque la EEG tiene una resolución temporal cercana a la MEG, su resolución espacial es muy limitada. Por otro lado, las señales registradas por la EEG se ven afectadas por los diferentes grados de resistencia de los tejidos que traspasan hasta alcanzar el electrodo externo, lo que conlleva dificultades e imprecisiones al interpretar la localización de las diferentes fuentes cerebrales generadoras de la señal electroencefalográfica. Por el contrario, la MEG registra la actividad eléctrica primaria, cuyos campos magnéticos asociados no sufren problemas de atenuación, distorsión o modificación [125].

Frente a las técnicas que miden o valoran la estructura cerebral (RM o TAC), la MEG nos da información sobre los procesos funcionales de la anatomía cerebral con menor resolución espacial pero con mayor resolución temporal. Con relación a las técnicas que miden o estudian el metabolismo cerebral, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), proveen información sobre diferentes cambios vasculares y metabólicos subyacentes a la actividad neuronal con una resolución temporal muy limitada y lejos del tiempo real de los procesos funcionales [126] .

1.5.4.5. La tomografía de emisión de fotón único (SPECT)

La SPECT cerebral de perfusión es una técnica que proporciona información acerca del metabolismo neuronal, mediante el estudio del flujo sanguíneo regional basado en la distribución de un radiofármaco en el cerebro. Los dos radiofármacos utilizados con este propósito son el ^{99m}Tc hexametilpropilenoamina oxima (^{99m}Tc -HMPAO) y el ^{99m}Tc etilcisteinato dimero (^{99m}Tc -ECD) [127] .

El ^{99m}Tc -HMPAO fue el primer agente de perfusión cerebral aprobado por la FDA. Después de su inyección intravenosa la captación cerebral es rápida alcanzando su máximo en 10 minutos. Tras su difusión el compuesto lipofílico se transforma en un complejo hidrofílico, probablemente como consecuencia de una reacción química con el glutatión que está presente en concentraciones milimolares en las células cerebrales. Este complejo hidrofílico queda retenido, de

alrededor de un 0.4% por hora y siendo su lavado prácticamente insignificante; su distribución cerebral permanece estática durante varias horas y es proporcional al flujo sanguíneo cerebral regional [128].

El ^{99m}Tc -ECD es un complejo lipofílico que entra rápidamente en el cerebro a través de difusión pasiva, alcanzando su meseta a los 5 minutos. El lavado sanguíneo de este compuesto es más rápido que el del ^{99m}Tc -HMPAO obteniéndose una relación cerebro/tejidos blandos más alta. En el cerebro, este complejo es hidrolizado y el nuevo compuesto ya no puede difundir a través de la barrera hematoencefálica. Por tanto, la distribución del ^{99m}Tc -ECD refleja el flujo sanguíneo regional cerebral. Por otra parte, el ^{99m}Tc -ECD posee una mayor estabilidad “in vitro” que el ^{99m}Tc -HMPAO lo que facilita su utilización en los servicios de medicina nuclear. En resumen, debido a su mayor estabilidad, más rápido lavado sanguíneo y mayor relación cerebro/fondo, la calidad de la imagen obtenida con el ^{99m}Tc -ECD es superior a la proporcionada por el ^{99m}Tc -HMPAO [128].

La administración del radiofármaco debe realizarse en un ambiente tranquilo. La dosis utilizada es de 740 MBq (20 mCi) ^{99m}Tc -HMPAO / ECD i.v. En niños, se utilizan 0.3 mCi/kg, (mínimo 3 mCi). La exploración se realiza entre 20 minutos y 1 hora tras la administración del radiofármaco. Para la realización del SPECT cerebral de perfusión debe utilizarse un colimador de baja energía y alta resolución o fan-beam. El equipo efectúa una rotación de 360 grados alrededor de la cabeza con el menor radio de giro posible por lo que hay que dejar los hombros fuera del campo de adquisición. Generalmente se utilizan 128 proyecciones a razón de 30 segundos / proyección con una matriz de 128 x 128 [127].

La imagen normal de perfusión (Figura I.19) permite objetivar una distribución homogénea y simétrica del trazador en el cortex y en la sustancia gris subcortical. La sustancia blanca y los ventrículos aparecen como una zona central de menor perfusión, sin diferenciarse entre sí. La zona de mayor perfusión relativa es la región occipital.

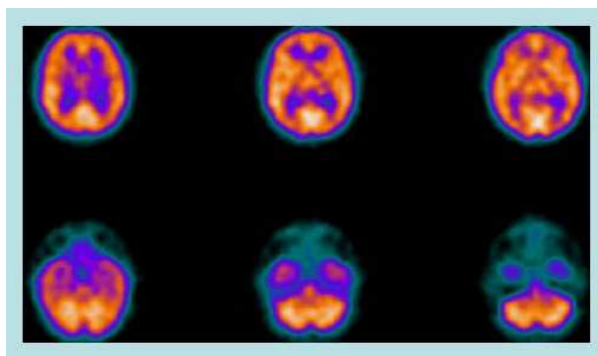


Figura I.19- SPECT cerebral de perfusión

Se han observado discordancias en las imágenes obtenidas con ambos radiofármacos en un mismo paciente. Así, con el ^{99m}Tc -ECD se visualiza una mayor captación occipital y una menor a nivel temporal medial. Se considera patológica la visualización de una imagen de hipoperfusión cortical focal o difusa, que se identifique en las 3 proyecciones espaciales, y que no corresponda a cisuras interlobares [128].

Para valorar como anormal una imagen de SPECT debe disponerse de información de las técnicas estructurales (TAC/RM) con objeto de descartar atrofia o patología morfológica que justifique el déficit de perfusión [129].

Debido a la estrecha relación entre flujo y metabolismo, mediante esta exploración obtenemos información indirecta acerca del estado metabólico cerebral. Sin embargo, aunque en la mayor parte de las enfermedades flujo y metabolismo están acoplados, en algunos estados agudos como tras un traumatismo cerebral o tras un accidente cerebrovascular no se produce este fenómeno de acoplamiento, por lo que el SPECT de perfusión tiene un valor relativo en la fase aguda del traumatismo craneoencefálico. El SPECT de perfusión es una técnica de sencilla realización y ampliamente accesible, siendo sus dos principales limitaciones la baja resolución espacial y la imposibilidad de obtener información cuantitativa [129].

1.5.4.5.1. Aplicaciones y limitaciones de la SPECT en el TCE

La SPECT cerebral es probablemente la técnica de neuroimagen para la valoración del TCE sobre la que existen más artículos publicados. Ésta nos informa, indirectamente, del metabolismo cerebral por medio del flujo sanguíneo cerebral y se sabe que la isquemia esta presente en más del 80% de los casos de TCE [130] por ello no sorprende que entre el 40-70% de los pacientes con TCE leve o moderado presentan alteraciones en la SPECT [131, 132,133,134,135] de mayor intensidad en los primeros meses y con predominio frontal, temporal, en lo ganglios de la base y en el tálamo. Además, la hipoperfusión de estas regiones se relacionan con la duración de la APT [136] la pérdida de conciencia [137] y las pruebas neuropsicológicas [138]. Así pues y de forma global, se considera que un estudio inicial de SPECT negativo es un predictor de buena evolución clínica [139,140]. Algunas de las limitaciones son: su pobre resolución espacial, la dificultad para obtener datos cuantitativos y (a diferencia de la RM), el uso de radiaciones [141,142]. También, en este contexto la amplia difusión de la tecnología PET ha limitado la utilización de la SPECT de perfusión en el estudio de estos pacientes

1.5.4.6. La Tomografía de emisión de positrones (PET)

1.5.4.6.1. Radionucleidos y Radiofármacos

La PET es una técnica no invasiva de medicina nuclear que requiere de la administración de un radiofármaco emisor de positrones y que nos permite obtener imágenes tomográficas de parámetros cuantitativos que describen diversos procesos funcionales como el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de glucosa, entre otros.

Los radiofármacos son la unión de un radionucleido emisor de positrones, generalmente basado en constituyentes bioquímicos de sustancias orgánicas (ver tabla I.4) y un fármaco que "traza" la vía metabólica de estudio en cantidades sub-farmacológicas y que aseguran la no interferencia en estas vías de estudio. Estos radiofármacos son de vida media corta y se incorporan tras ser inyectados dentro del cuerpo [128].

Isótopos	T1/2 (minutos)	Energía (KeV)	Alcance máximo (mm)
¹¹ C	20,4	960	4,1
¹³ N	9,9	1198	5,4
¹⁵ O	2	1732	8,2
¹⁸ F	109,6	634	2,4
⁸² Rb	1,3	3400	14,1

Tabla I.4- Propiedades físicas de los principales isótopos emisores de positrones

Los isótopos empleados en el estudio funcional cerebral son el ¹⁸F unido a la fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) y el ¹⁵O para marcar el agua (H₂¹⁵O)

El radionucleido ¹⁸F unido a la fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), ha sido empleado en la realización de esta Memoria de Investigación y es el radiofármaco más ampliamente utilizado en la práctica clínica para la detección de consumo regional de glucosa y por lo tanto nos permite valorar el metabolismo glucolítico cerebral [129].

El ¹⁵O se emplea para la valoración del flujo sanguíneo cerebral, fundamentalmente en los estudios de activación cerebral; sin embargo, debido a su corta vida media (2 minutos), su utilización queda restringida a centros que dispongan de un equipo productor del mismo (ciclotrón), ver apartado 1.5.4.6.8. de la introducción [127].

1.5.4.6.2. La producción de ¹⁸F-FDG

La producción del radionucleido ¹⁸F se realiza mediante una reacción nuclear en el interior de un ciclotrón y consiste en el bombardeo o irradiación de agua pesada utilizando protones. Posteriormente y con objeto de ligar el ¹⁸F a la glucosa, Hamacher et al. desarrollaron en Alemania un método de síntesis del radiofármaco ¹⁸F-FDG basado en la reacción nucleofílica en la que un grupo hidroxilo de la glucosa es sustituido por el ¹⁸F. Posteriormente, Jorge Barrio et al. en la Universidad de UCLA diseñaron el primer módulo automatizado para realizar la síntesis de la ¹⁸F- FDG.

Los tejidos neuronales se caracterizan por el empleo de glucosa como sustrato energético fundamental, metabolizándose principalmente a través de la vía glicolítica y del ciclo de Krebs, tal y como demostró Sokoloff en 1981 [143] al administración de la ^{14}C -2-dexiglucosa e identificar como esta se incorporaba al interior de las células mediante transportadores específicos de membrana o GLUT (atraviesa la barrera hemato-encefálica vía GLUT-1 y se incorpora a las células por medio de la GLUT-3). Tras su entrada en la célula, tanto la glucosa como la ^{18}F -FDG inician la vía glicolítica, con la fosforilación por la hexoquinasa (el isoenzima I de la hexoquinasa se encuentra fundamentalmente en el cerebro junto con pequeñas cantidades del isoenzima II) en el carbono 6. La desfosforilación es muy lenta, por lo que en comparación con el proceso directo, su efecto neto es el acumulo del precursor fosforilado. El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerización por acción de la fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6-fosfato. La intervención del hidroxilo del C2 es fundamental para que pueda llevarse a cabo, por lo tanto la ^{14}C -2-dexiglucosa, que carece de dicho grupo funcional, no es un sustrato adecuado para la enzima y solo sufrirá únicamente el primer paso de la vía glicolítica produciéndose un fenómeno de “atropamiento” y acumulación en el interior de las células (Figura I.20). La reacción de desfosforilación de los derivados fosforilados (glucosa-6-P y ^{18}F -FDG-6-P) es catalizada por la glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad tan sólo es significativa en el hígado, por lo que el resultado final, ya comentado, es el acúmulo progresivo en el interior de la célula. Con posterioridad, comenzaron a utilizarse otros análogos de la 2-dexiglucosa, entre los que ha terminado imponiéndose la ^{18}F -FDG [127,144].

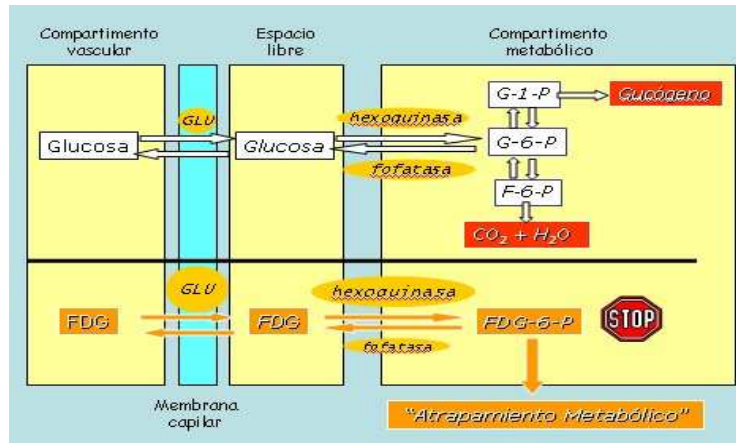


Figura I.20- Metabolismo de la glucosa y de la FDG

1.5.4.6.3. El fenómeno de aniquilación: los positrones

Tras la administración de la ^{18}F -FDG se produce un proceso de desintegración del ^{18}F , emitiéndose un positrón y un neutrino. El positrón es la antipartícula del electrón por lo que comparten con él las características físicas, aunque tiene una carga eléctrica opuesta. La desintegración por emisión de positrones es un proceso de desintegración beta positiva con emisión de un neutrino. El neutrino escapa sin interactuar con el medio, mientras que el positrón recorre una distancia promedio del orden de 1-2 mm, durante la que pierde su energía cinética debido a colisiones con los átomos de su entorno hasta que finalmente se recombina con un electrón, produciéndose una reacción de aniquilación [128].

El fenómeno o reacción de la aniquilación consiste en la transformación de la masa del positrón y del electrón en energía, dando lugar a la aparición de dos fotones simultáneos con energías de 511 keV cada uno, que se emiten en direcciones opuestas, formando un ángulo de 180° (Figura I.21).

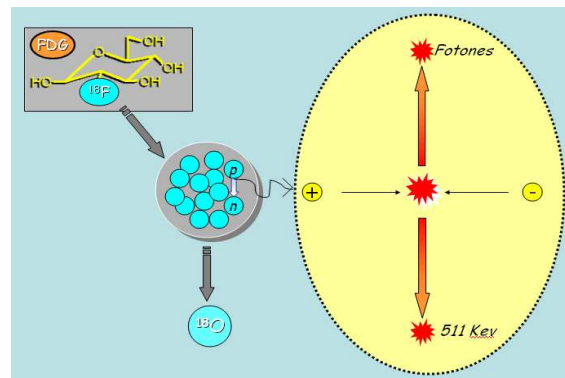


Figura I.21- Representación gráfica del fenómeno de aniquilación

1.5.4.6.4. La detección: el fenómeno de la coincidencia

Se denomina coincidencia verdadera cuando los dos fotones de 511 KeV del fenómeno de aniquilación son detectados simultáneamente por los detectores situados en oposición 180°. (Figura I.22 A). Además de las coincidencias verdaderas, se producen sucesos coincidentes que degradan tanto la calidad de la imagen como su valor cuantitativo, éstas son las coincidencias aleatorias y de dispersión. Las coincidencias aleatorias o accidentales suceden cuando dos fotones procedentes de distintos sucesos de aniquilación son detectados por sendos detectores dentro de la ventana de coincidencia (Figura I.22 B). Las coincidencias por dispersión suceden cuando los fotones de aniquilación interactúan con el tejido antes de alcanzar los detectores, por medio de la dispersión Compton; en consecuencia, el suceso de aniquilación se asigna incorrectamente a la línea de coincidencia que une los dos detectores que registran los fotones (Figura I.22 C)[128].

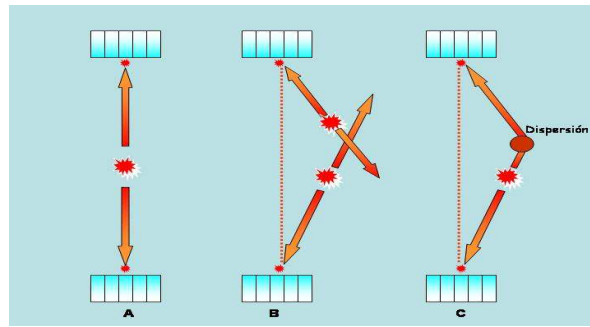


Figura I.22- Representación gráfica del fenómeno de coincidencia (A), (B), (C)

1.5.4.6.5. La detección: los equipos

El primer equipo utilizado para la detección de los fotones de alta energía emitidos como consecuencia del fenómeno de aniquilación fue una gammacámara convencional dotada de un colimador con septos de plomo capaces de evitar la “radiación dispersa”. El extraordinario peso de dicho colimador producía numerosos problemas mecánicos con el giro del cabezal detector, por lo que esta solución fue abandonada y sustituida por lo que se denomina colimación electrónica. Este fenómeno consiste en que los dos fotones emitidos en direcciones opuestas son detectados simultáneamente en un período de tiempo muy corto (nanosegundos), utilizando dos detectores situados en oposición de 180° que giran alrededor del paciente, lo que se conoce como detección por coincidencia (Figura I.23) [128].

La diferencia entre una gammacámara convencional y una de coincidencia consiste en la utilización de al menos dos cabezales detectores con un mayor espesor del cristal de centelleo. El grosor del cristal está condicionado por la necesidad de detectar los fotones de alta energía (511 KeV) emitidos como consecuencia del fenómeno de la aniquilación, en vez de los fotones de baja energía (140 KeV) procedentes del ^{99m}Tc que es el radiofármaco habitualmente empleado en las exploraciones de Medicina Nuclear [129].

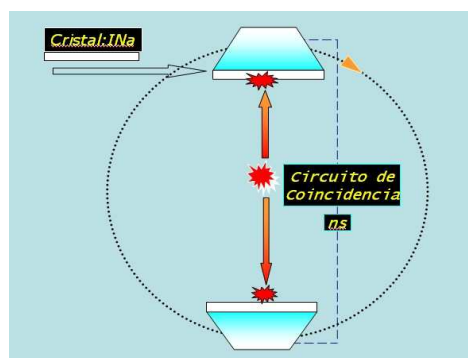


Figura I.23- Detección por coincidencia

Con posterioridad a la introducción de la gammacámara de coincidencia se han producido importantes avances tecnológicos cuyos hitos más importantes han sido la mejora de la eficiencia de detección debida a la utilización de nuevos cristales de centelleo, la introducción del “bloque detector” y de los anillos y por último, la aparición de la PET-TAC.

Los primeros equipos PET dedicados (PET-d) utilizaban detectores de yoduro sódico (INa) activado con talio (Tl). Este cristal de centelleo fue diseñado para detectar los fotones de 140 KeV procedentes del ^{99m}Tc , pero es inadecuado para detectar los fotones de aniquilación de 511 KeV. En los finales de los años 70, comenzaron a utilizarse cristales de Germanato de Bismuto (BGO), material de mucha mayor densidad que permitía detectar una fracción mucho mayor de los fotones incidentes, por lo que aumentaba la sensibilidad. Con posterioridad, se introdujeron el ortosilicato de Gadolinio (GSO) y el ortosilicato de lutecio (LSO). Estos cristales de densidades similares al BGO, tienen unos tiempos muertos mucho más cortos (6 a 7 veces), lo que permite aumentar el número de fotones detectados y emitir una mayor cantidad de fotones luminosos [128].

Otro hito en la evolución de la tecnología PET fue la introducción del bloque detector y de los anillos (Figura I.24).

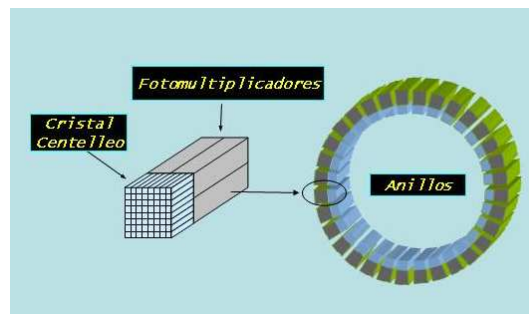


Figura I.24- Bloque detector y anillos

El bloque de cristales detectores comenzó a desarrollarse en la década de los 80 y consistía en una matriz de cristales (normalmente 8x8) acoplados a varios tubos fotomultiplicadores (normalmente 4). Un conjunto de estos bloques detectores se disponían en anillo, permitiendo así mejorar sensiblemente la eficacia de la detección, al facilitar la obtención simultánea de la información procedente de múltiples eventos de coincidencia (Figura I25)[128].

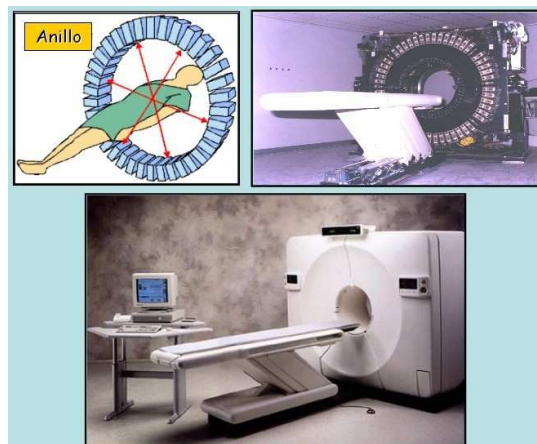


Figura I.25- Cámara PET

1.5.4.6.6. La adquisición: modo 2D y 3D

Las primeras cámaras PET-d incorporaban septos de plomo o de tungsteno entre los anillos detectores; su objetivo era seleccionar únicamente los fotones que procedían de un mismo plano (coincidencias verdaderas), lo que se denomina

adquisición en 2D (Figura I.26 izquierda). La utilización de los anillos septales reducía la tasa de sucesos aleatorios y dispersos. La retracción de los anillos septales permitía objetivar el fenómeno de la coincidencia entre todos los cristales, lo que se conoce como adquisición en modo 3D (Figura I.26 derecha), siendo éste el modo normal de operar de la mayoría de tomógrafos PET actuales. En este modo, la sensibilidad aumenta aproximadamente en un factor 5-6, respecto al modo 2D. El estudio cerebral se realiza siempre en 3D [145].

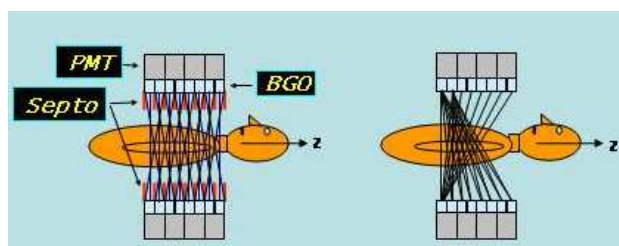


Figura I.26- Adquisición en 2D (izquierda) y en 3D (derecha)

1.5.4.6.6. La multimodalidad: PET-TAC

El último avance tecnológico en la PET ha sido la reciente aparición de los equipos PET-TAC que permiten obtener simultáneamente mediante una única exploración, información metabólica (PET) y morfológica (TAC). El primer prototipo de PET-TAC data de 1998; fue introducido por Siemens y se evaluó clínicamente en la Universidad de Pittsburg. Al año siguiente, GE Healthcare presentó el Discovery LS, el primer equipo comercial. Varios meses más tarde apareció el Biographah (Siemens Medical Systems) y posteriormente el Gemini (Philips Medical Systems).

En los últimos años, la evolución de la tecnología TAC (incremento del número de detectores, tiempos de rotación más cortos, modulación de la dosis de radiación) y del PET (nuevos cristales de centelleo más eficientes, detección en 4D, tecnología tiempo de vuelo, empleo de algoritmos de reconstrucción iterativos) ha sido espectacular y es motivo de sana competencia entre las principales empresas de electromedicina (Figura I.27).

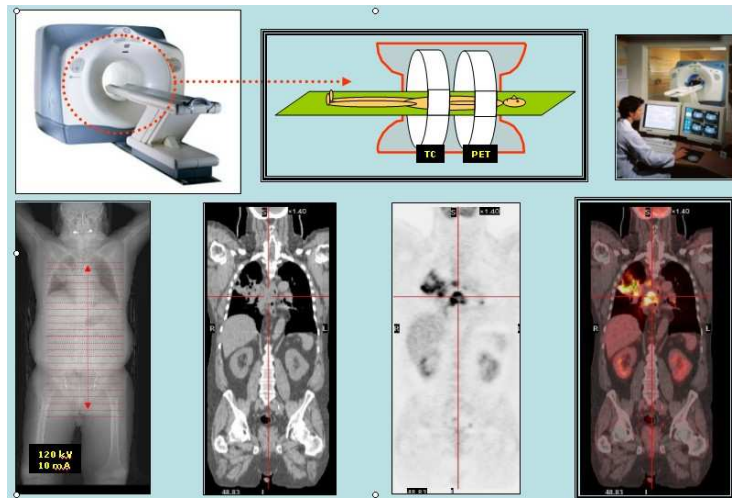


Figura I.27- Equipos PET-TAC

La información proporcionada por estos equipos se denomina indistintamente técnicas multimodalidad o acopladas, aunque últimamente parece imponerse el término de exploraciones multimodales [146].

1.5.4.6.7. La imagen PET cerebral normal

La masa del cerebro es solo una pequeña fracción de la del cuerpo humano, pero sin embargo utiliza alrededor del 25% de la energía total. La glucosa es el sustrato metabólico fundamental para garantizar el metabolismo cerebral, siendo este órgano el de más alto consumo de glucosa de nuestro organismo. La demanda de energía es necesaria para mantener los gradientes iónicos intraextracelulares necesarios para activar la bomba sodio-potasio. El consumo de glucosa se cree que se localiza alrededor de las zonas pre y postsinápticas.

En la imagen PET, las áreas más activas metabólicamente incluyen la materia gris cortical, en particular el cortex visual primario y la materia gris subcortical de los ganglios basales y el tálamo. El cerebelo es típicamente hipometabólico respecto a las estructuras corticales (Figura I.28).

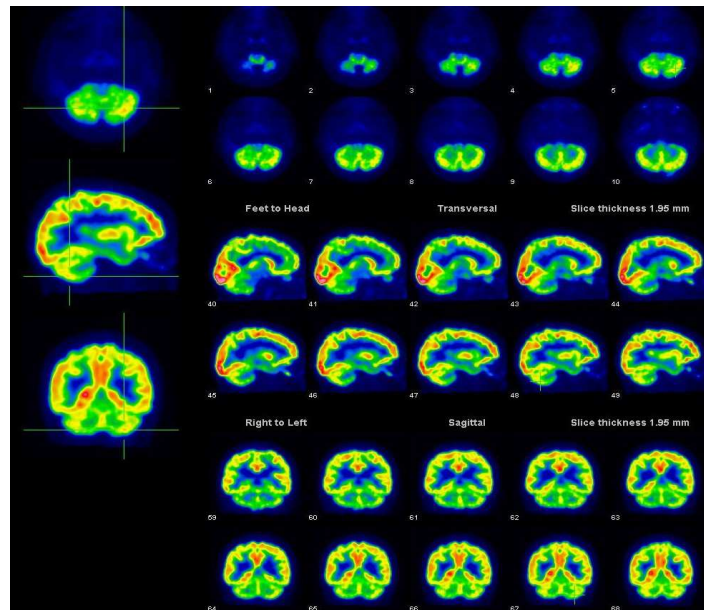


Figura I.28- Actividad cerebral y cerebelosa

En las Figuras I.29, I.30 y I.31 se puede observar un estudio normal en los tres planos del espacio. Debido a que la resolución de los equipos PET dedicados se sitúa en los 5-6 mm y el espesor del cortex es de 2-4 mm, la concentración de FDG en el cortex está subestimada.

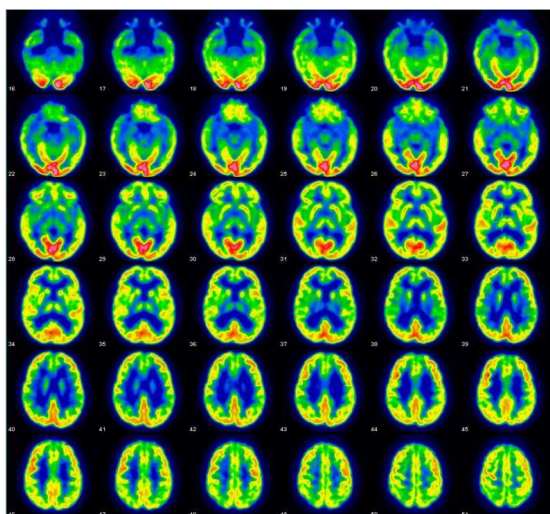


Figura I.29- Cortes transversales

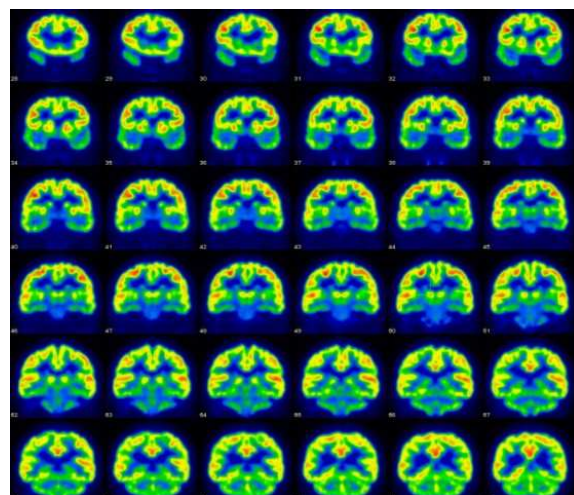


Figura I.30- Cortes coronales

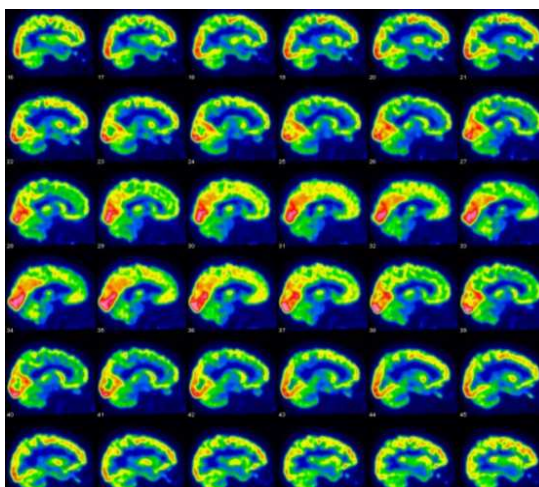


Figura I.31- Cortes axiales

Con la edad, se producen cambios en el metabolismo regional cerebral. Debido a la dilatación de los surcos y de las fisuras, aparece un gradual y progresivo descenso de la actividad metabólica. Por lo tanto, para poder realizar una adecuada interpretación de los estudios PET debe disponerse de la información complementaria proporcionada por las técnicas estructurales de imagen (TAC/RM).

1.5.4.6.8. Aplicaciones y limitaciones de la PET en el TCE

Existen numeroso estudio sobre el uso de la PET en la evaluación del TCE, ya que esta técnica nos permite obtener imágenes cuantitativas de diversos parámetros: el FSC, $CMRO_2$, volumen sanguíneo cerebral [147,148] eficacia terapéutica [149], hiperventilación e hiperoxia [150,151,152], entre otros. Pero, además las alteraciones que son objetivadas en la PET no son identificadas ni por el TAC ni por la RM y hasta un tercio de estas alteraciones se asocian con otras a distancia [141,153,154,155] y según algunos autores las imágenes funcionales de estas áreas nos están indicando una preservación residual de las redes neuronales funcionales [156]. En diversos estudios se ha establecido una buena correlación entre las alteraciones del metabolismo global cerebral objetivado en la PET-FDG y la ECG, especialmente en los pacientes con valores inferiores a 13 puntos [141,157]

y que la mejora, tanto en el metabolismo regional como global, se asociaba con una mejora clínica [158,159].

Los hematomas (epidurales o subdurales), provocan una extensa reducción del metabolismo focal cortical que, a veces, también provoca un hipometabolismo del córtex contralateral. El DAI, sin embargo, causa un hipometabolismo más extenso y menos focal que en el caso de los hematomas y que, según las series afecta con más frecuencia al córtex frontal, temporal y/o parietal [153,158].

Poco después del TCE, la célula entra en un estado metabólico de hiperglicosis en la que el metabolismo de la glucosa esta aumentado, pero posteriormente a este primer estado, se sucede un período celular de depresión metabólica y posteriormente de recuperación o normalización. Este patrón "trifásico" [91] ha sido demostrado también en modelos de experimentación [160] y en estudio con humanos [161,162,163,164]

Algunas de las limitaciones que se le achacan a la PET son su limitada accesibilidad, la falta disponibilidad relativa de algunos radiotrazadores (por necesitar de un ciclotrón cercano y a su costo). Por estas razones el empleo de la PET en algunas de sus indicaciones se considera bajo el entorno de la investigación. En lo que respecta a la evaluación de los TCE leves de carácter crónico y aunque los resultados en la literatura consultada son inconsistentes [165] sí parece que el hipometabolismo regional es un hallazgo constante [166,167]. Además, para conocer el significado del patrón "trifásico", son necesarios estudios longitudinales para evaluar los diferentes patrones de respuesta para determinar las diferencias individuales en el patrón, en el curso evolutivo y para desarrollar una normativa estandarizada de comparación apropiada.

Además de la información aportada por la PET-FDG, existen otros estudios realizados con agua marcado con ^{15}O (H_2^{15}O) como los de Chen et al [166] en el que estudiaron la relación de los hallazgos de la PET con las pruebas fisiológicas obteniendo unos prometedores resultados y el Colles et al [168] en el que encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el la extensión de la isquemia y el pronóstico, pero además también identificaron a pacientes con TCE moderado-severo que usaban una red neuronal diferente a la de los sujetos sanos en tareas memorísticas.

Corolario

A modo de resumen de lo expuesto anteriormente nos permitimos destacar ciertos aspectos, que a nuestro juicio son especialmente relevantes en lo concerniente al tema en estudio que nos atañe.

Como es sabido, el TCE es un problema socio-sanitario no sólo por su prevalencia sino también por el estrato poblacional (adulto joven, en etapa productiva) en el que incide principalmente, precisando de un considerable empleo de recursos tanto en su diagnóstico, en su tratamiento y las más de las veces (desafortunadamente) en su rehabilitación. En el caso de los traumatismos craneoencefálicos severos, este aspecto neurorrehabilitador adquiere una especial importancia.

En este contexto clínico (TCE-Sv) existe habitualmente una discrepancia entre el estado clínico del paciente y los resultados de los diferentes procedimientos diagnósticos, y dentro de ellos con especial interés respecto a los procedimientos de imagen estructural. Esta situación ha planteado la pertinencia de un abordaje diagnóstico no sólo desde el punto de vista estructural sino también funcional. La posibilidad de obtener imágenes funcionales “in vivo” de pacientes afectados de un TCE, fuera del laboratorio de investigación animal, es un logro relativamente reciente y estrechamente vinculado al desarrollo tecnológico de las últimas décadas. La información procedente de estos procedimientos por un lado ha sido de especial utilidad para comprender aspectos fisiopatológicos que en etapas anteriores constituían una mera hipótesis, y por otro supone el reto de la adecuada ubicación de dichas técnicas en los aspectos asistenciales de esta patología.

En la actualidad los procedimientos de imagen estructural proceden de las áreas de la Radiología (MRS, f-RMf, DWI, DTI) y de la Medicina Nuclear (SPECT y PET), y con independencia de su fundamento podrían considerarse bajo el epígrafe de “alta tecnología”, con una limitación colateral que es la relativamente escasa disponibilidad y accesibilidad en términos asistenciales. Este hecho ha condicionado a su vez que las diferentes series que proponen su empleo se

desarrollen bajo un marco de investigación clínica, con la dificultad de obtener series amplias que fundamente su empleo en algoritmos asistenciales precisos.

En este contexto el presente trabajo se desarrolla en un entorno estrictamente asistencial, y pretende estudiar el empleo de la PET-FDG como procedimiento diagnóstico en una población de pacientes con un TCE-Sv.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La hipótesis que vertebra el conjunto de la presente memoria de Tesis Doctoral se resume en que el uso de la PET-FDG puede aportar información adicional a la obtenida de forma habitual, a veces como única fuente de información, mediante el empleo de la neuroimagen estructural en pacientes afectados de un traumatismo craneoencefálico severo. Dentro de este contexto, la información proporcionada por la PET-FDG puede guardar relación con la gravedad del evento traumático, valorada mediante la escala de coma de Glasgow, y con el grado de deterioro funcional, estimado mediante el test de Barthel modificado y puede ser complementaria a la información puramente morfológica.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

Investigar la utilidad de las técnicas funcionales basadas en el empleo de la PET-FDG en la valoración de la severidad del traumatismo craneoencefálico y de la situación clínica de los pacientes.

2.2.1. Objetivos específicos

1. Establecer los cambios en el metabolismo glucídico cerebral mediante PET-FDG en las fases subaguda y crónica de los traumatismos craneoencefálicos severos.

3. Determinar mediante las técnicas de neuroimagen estructural TAC y RNM las alteraciones cerebrales y sus características que se producen en las fases subaguda y crónica de los traumatismos craneoencefálicos severos y analizar la concordancia con los hallazgos proporcionados por la imagen funcional PET-FDG.

2. Analizar la posible utilidad de estas técnicas de imagen funcional en la orientación de terapias específicas y posible monitorización de la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

El diseño de nuestro estudio es una serie de casos prospectiva para evaluación de procedimientos diagnósticos de imagen tanto morfológicos como funcionales en el intento de establecer la posible relación de éstos entre sí y con las variables clínicas contempladas.

3.2. Ámbito

3.2.1. Ámbito geográfico

Población del Área Sanitaria de la Comunidad Valenciana. Pacientes procedentes principalmente de los Hospitales de tercer nivel, entre otros, fundamentalmente:

- Hospital General de Valencia.
- Hospital “La Fe”.
- Hospital “Dr. Peset”.
- Hospital General de Castellón.

Si bien se incluyen exclusivamente en el listado los hospitales de Tercer Nivel (toda vez que han supuesto la proporción principal de pacientes estudiados), existen otros hospitales de procedencia. Con independencia del hospital en el que se ha realizado la asistencia sanitaria del TCE-Sv, desde el punto de vista clínico la inclusión de pacientes se realiza tras su ingreso en la unidad centralizada para la asistencia post-traumática a través del Servicio de Daño Cerebral.

3.2.2. Ámbito temporal

Período de reclutamiento

A efectos operacionales se considera como punto de inclusión la realización de la exploración funcional con PET-FDG.

El ámbito temporal comprende al periodo entre la inclusión del primer y último paciente que ha transcurrido entre los meses de Enero del 2000 a Diciembre de 2007.

3.3. Población diana

Pacientes que han sufrido un TCE-Sv, atendidos hospitalariamente y que tras su estabilización clínica presentan secuelas neurológicas, con independencia de su estirpe (cognitivas, sensoriales, motoras, etc.) atribuibles el propio evento traumático.

-Criterios de inclusión:

-Cualquier accidente (motocicleta, automóvil, bicicleta, atropellos, caídas o agresiones) que produjera un TCE-Sv.

-Atendiendo a la puntuación de la Escala de Coma de Glasgow se incluyeron a aquellos pacientes con una categorización en la gravedad del traumatismo cráneo-encefálico de severos, es decir graves o muy graves (Glasgow igual o menor a ocho).

- No fallecimiento
- No alta voluntaria.
- No imposibilidad para completar las pruebas.
- Capacidad de otorgar su consentimiento informado.

- Criterios de exclusión:

- Menores de 14 años.
- Fallecimiento.
- Alta voluntaria.
- Imposibilidad para realizar las pruebas.
- No otorgar su consentimiento informado.
- Embarazo.

3.4. Población Accesible

Pacientes que cumplen los criterios de inclusión que han sido derivados para su asistencia especializada al Servicio de Daño Cerebral.

3.5. Muestreo

Los criterios de selección para la solicitud de la exploración PET-FDG queda determinada por la valoración clínica del equipo multidisciplinar del Servicio de Daño Cerebral.

3.5.1. Reclutamiento

El reclutamiento se ha realizado de modo secuencial no aleatorizado, incluyéndose consecutivamente en la serie de casos a los sujetos de la población accesible que cumplan los criterios de inclusión y expresen formalmente su consentimiento.

3.5.2. Estimación del tamaño muestral

El planteamiento inicial de nuestro trabajo parte de que la PET-FDG puede aportar una información complementaria a los estudios estructurales tanto en términos del número de lesiones detectadas como en su posible concordancia topográfica.

Si partimos del conocimiento previo de que la sensibilidad de detección de lesiones consecuencia de un TCE-SV por los procedimientos de neuroimagen estructural (tanto TAC como RM) posee ciertas limitaciones, consideramos que la inclusión de la PET-FDG mejoraría el rendimiento diagnóstico cuando supusiera un incremento en la sensibilidad en la detección de las mismas del 25%. Asumiendo un error alfa del 0,05 y un beta de 0,20, el tamaño muestral estimado es de 115 pacientes.

3.6. Protocolo de estudio

La coordinación del Flujo de Pacientes se realiza por consenso entre los Servicios de Daño Cerebral, Radiodiagnóstico y el Servicio de Medicina Nuclear, compuestos por especialistas en Neurología, Neurorrehabilitación, Radiología y Medicina Nuclear. El planteamiento general de dicho flujo de pacientes se expone en la figura M.1.

Tras el evento traumático, habitualmente el paciente es trasladado hasta un Servicio de Urgencias hospitalario donde se le realiza la valoración inicial de la gravedad del mismo mediante la Escala de Coma de Glasgow (ECG). A efectos operacionales se considera TCE-Sv los pacientes que a su ingreso presentan un ECG ≤ 8 . Tras su estabilización clínica, existe un subgrupo de pacientes en los que pueden existir secuelas neurológicas subsidiarias de tratamiento rehabilitador. Estos pacientes son derivados para su asistencia especializada al Servicio de Daño Cerebral.

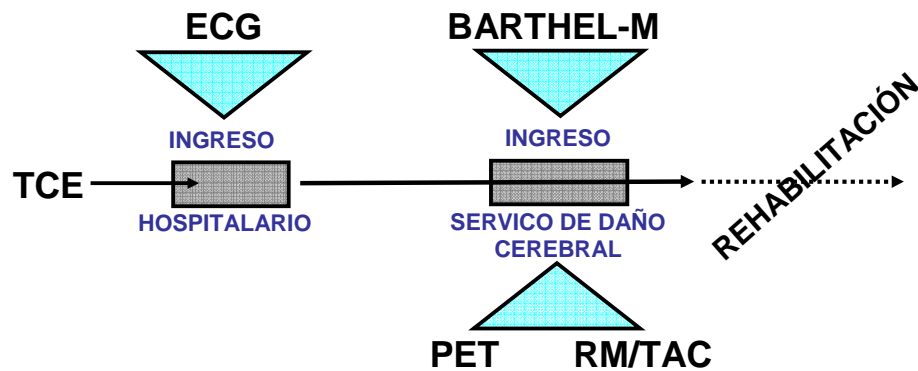


Figura M.1- Flujo de pacientes. Diagrama general

Al ingreso en dicho Servicio el paciente es estudiado mediante anamnesis dirigida cuando es posible y se recogen los aspectos peri-traumáticos pertinentes (periodo de amnesia post-traumática, duración del coma...). Del mismo modo se realiza una valoración de la situación neurológica, funcional y neuropsicológica de cada paciente (habitualmente mediante el Differential Outcome Scale, Test de aprendizaje verbal Complutense (TAVEC), Test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) y el Test de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III). Del mismo modo se emplea el Test de Barthel-modificado (IB-m) [169] para estimación del grado de deterioro funcional.

Con independencia de la totalidad de procedimientos de exploración empleados, se enumeran las baterías de uso estandarizadas. A efectos operacionales el presente trabajo contempla exclusivamente las que han demostrado previamente una mayor reproductibilidad y de mayor relación potencial con los estudios de imagen [170]. Para valoración del grado de severidad del TCE la Escala de Coma de Glasgow y para la estimación del Grado de Deterioro Funcional el Test de Barthel modificado.

En este punto, cabe recordar que existen evidentes dificultades técnicas inherentes a la propia entidad clínica en estudio (pacientes en estado semi-comatoso, conscientes pero con un grado variable de déficits neurológicos que a su vez pueden ser más o menos focales...). Este hecho ha

condicionado que en ocasiones la propia situación clínica haya desestimado la inclusión del paciente por desaconsejarse la realización del estudio o el traslado y movilización del paciente.

Con posterioridad al ingreso en el Servicio de Daño Cerebral, se coordinan las pruebas de neuroimagen tanto morfológicas como funcionales. La valoración primaria de las exploraciones de neuroimagen se realiza en términos de enmascaramiento, es decir, el especialista en Radiología o Medicina Nuclear desconoce la información tanto del estado clínico del paciente al ingreso como los resultados de cualquiera de los procedimientos de imagen entre sí.

La información contenida en la presente memoria de investigación procede de la extracción retrospectiva de los informes realizados de cada una de las exploraciones por separado.

3.7. Protocolo diagnóstico

Previo a la realización de cualquier procedimiento de imagen, se le entrega al paciente o (si la situación clínica del mismo lo precisa) a la persona legal encargada de su tutela, la documentación afín a la obtención del consentimiento informado preciso para el desarrollo de las exploraciones. Junto a dicha documentación se procede a la explicación de las características de los procedimientos, ventajas y posibles complicaciones potenciales así como la frecuencia de aparición de las mismas. Tras responder a cualquiera de las cuestiones que el paciente o tutor pudieran formular se procede a la cumplimentación de la documentación pertinente y a la obtención del consentimiento informado preceptivo para la realización de las exploraciones.

3.7.1. Tomografía Axial Computerizada (TAC)

3.7.1.1. Instrumentación

La exploración tomográfica fue realizada con un equipo TAC (Philips Tomoscan 350, 9mm) multicorte.

3.7.1.2. Protocolo de realización de la tomografía

El topograma se realiza con 100mAs, 120Kv y en 28 segundos, con un grosor de corte de 1mm. La secuencia de cráneo se obtiene con 280 mAs, 120 Kv, la exploración tiene una duración de 10 segundos con 5mm de espesor de corte. Se obtienen un total de 24 imágenes con un grado de inclinación de 0°.

En ningún caso se realizó con contraste intravenoso.

3.7.2. Resonancia Magnética (RM)

3.7.2.1. Instrumentación

Al 60% restante de los paciente se les realizó una RM 1.5T (Siemens Magnetom Vision) con bobina de cuadratura de cráneo.

3.7.2.2. Protocolo de realización de la resonancia

La exploración adquirida podría denominarse de modo genérico como *Estudio Basal*:

- Plano localizador sagital GRE (eco de gradiente) adquiriéndose imágenes potenciadas en T1. Angulo 90°. TR (Tiempo de repetición) de 380 mseg. TE (Tiempo Eco) de 12 mseg. Matriz de adquisición de 224x224. 2 excitaciones (Nex); Plano axial VE (variable eco) adquiriéndose imágenes potenciadas en T2 y densidad protónica. TR 2600 mseg. TE 40-120 mseg Matriz de adquisición de 160x256. 1 excitacion (Nex); Plano axial SE (spin-eco) adquiriéndose imágenes potenciadas T1. TR 600mseg. TE 25 mseg. Matriz de adquisición de 192x224. 2 excitaciones (Nex). En el plano axial se angula siguiendo la orientación entre la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso. Grosos de corte de 10mm.

En ningún caso se realizó con contraste intravenoso.

3.7.3. Interpretación de los resultados de la neuroimagen estructural

Todas las exploraciones tomográficas fueron realizadas e interpretadas por los mismos dos radiólogos expertos en neuroimagen. Con independencia de la técnica empleada (TAC o RM), ambos procedimientos se han abordado con la misma y estricta sistemática, tanto desde el punto de vista clínico como de la investigación.

La información clínica es recogida en el formato convencional del informe preceptivo de cada exploración. A efectos de investigación, la información contenida en dicho informe se reelabora acorde a un doble modelo:

a) En primer lugar se realiza según los criterios propuestos por el TCDB, de este modo los hallazgos se clasifican de acuerdo a estimaciones pronósticas en : difusa tipo I (no visible), tipo II (cisternas no desplazadas), tipo III (edema cerebral con desplazamiento de la línea media no mayor de 5 mm y sin lesión de densidad alta o mixta mayor de 25cc), tipo IV (desplazamiento de la línea media mayor de 5mm y sin lesión de densidad alta o mixta mayor de 25cc) o focal, ya se haya o no evacuado la lesión (véase apartado 1.5.3.3. de la introducción)[91].De este modo los posibles hallazgos en la exploración estructural se han clasificado en cualquiera de las seis categorías que establece la TCDB.

b) Se ha realizado una segunda clasificación, con intención analítica, en la que se determinó la presencia (valor 1) o ausencia (valor 0) de alteraciones, con independencia de si éstas eran focales o difusas y para las principales áreas corticales (Occipital, Temporal, Parietal, Frontal, Cerebelo) y subcorticales (Estriado y Tálamo).

En función de las calificaciones adjudicadas a cada región de interés (0 ó 1) se obtiene la suma de puntuaciones para todas las áreas corticales, subcorticales y otro considerado el índice de lesión cerebral total resultado de la suma de ambas. Así por ejemplo, si un paciente presenta una lesión cortical en el frontal derecho, temporal derecho y en el tálamo contralateral, tendrá un índice de lesión cortical de 2, de lesión subcortical de 1 y un índice de lesión cerebral total de 3.

Si bien, se pretende la estratificación de los resultados en función de la técnica empleada (TAC o RM), la tabulación de los resultados procedentes de cada uno de estos procedimientos se realiza de modo idéntico.

Como se ha mencionado cada uno de los radiólogos llevó a cabo la valoración de la exploración en términos de enmascaramiento (clínica y de imagen funcional) y de forma independiente entre sí. Las puntuaciones discrepantes se resolvieron por consenso.

3.7.4. Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)

3.7.4.1. Instrumentación

Para todos los pacientes se empleó un sistema PET dedicado, Modelo Advance, General Electric Health-Care Technical Systems. Los anillos detectores de dicho tomógrafo son de Bisgermanato de Bismuto (BGO).

3.7.4.2. Protocolo de la realización de la PET-FDG

Para la realización de la PET-FDG se siguen las recomendaciones descritas en las Guías de Procedimientos propuestas tanto por la SEMN (Sociedad Española de Medicina Nuclear), como por la EANM (European Association of Nuclear Medicine) [171].

Si bien se pretende el seguimiento estricto de dichos protocolos, en ocasiones la propia situación clínica del paciente ha sugerido la pertinencia de la adecuación de la misma al estado del paciente (principalmente en términos de optimizar los tiempos de exploración para minimizar las molestias al paciente).

Los estudios de PET-FDG cerebrales se han realizado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital “9 de Octubre”. En términos generales el protocolo para la exploración del metabolismo cerebral mediante la PET-FDG puede considerarse como sencillo, inocuo y poco molesto para el paciente.

De modo resumido el protocolo empleado es el siguiente:

- El paciente no necesita preparación alguna salvo un ayuno previo a la realización de la misma de 4-6 horas, así como la abstención del consumo de café y té, alcohol y nicotina.

- Se recomienda hidratación con al menos 1,5-2 litros de agua y tomar su medicación habitual.

- A continuación se les realiza una determinación de la glucemia (ideal < 120 mg/dl). En los pacientes en los que se sobrepasen los 200 mg/dl se desestimará la realización de la exploración. Para niveles de glucemia >120 y <200 mg/dl se procederá a sobrehidratación forzada mediante sueroterapia.

- Habitualmente el paciente se encuentra tumbado en una camilla en una habitación en penumbra con los ojos cerrados y sin estímulos

externos auditivos. Una vez logradas las condiciones que permitan la mayor relajación neurosensorial posible se procede a la inyección del radiofármaco. La dosis a administrar es proporcional al peso del paciente y está entre 1,0-2,5 MBq/kg (generalmente en torno a 4.7 MBq/Kg, 10 mCi) de 18-F-FDG y se realizó canalizando una vía intravenosa. Esta vía es lavada con suero fisiológico (10 ml) antes y después de la inyección de FDG.

-Al cabo de unos 30-60 minutos en estas condiciones, se procede a la adquisición de las imágenes.

-El paciente es colocado en posición de decúbito supino y con la cabeza inmovilizada en el centro del campo de detección, adquiriéndose en modo 3D y sin corrección de atenuación.

En condiciones reales de trabajo la adquisición suele durar 10 minutos.

Para la recogida de datos y su posterior procesado se utilizó un ordenador SUN conectado con el equipo de adquisición y la unidad de almacenamiento de datos primarios ("raw data"). El ordenador tiene los requerimientos adecuado para el procesado y presentación de las imágenes obtenidas.

El estudio obtenido se reconstruyó mediante el algoritmo de retroproyección filtrada (filtro Hanning, cut off de 4.8) y con corrección de atenuación utilizando un algoritmo matemático (isocontorno-método de Chang). Se obtuvieron cortes de 4.5 mm que se reorientaron según el eje órbito-meatal (OM) para obtener secuencias ortogonales en los planos anatómicos transversales, coronales y sagitales e imágenes volumétricas.

3.7.5. Interpretación de los resultados de la neuroimagen funcional

De la misma forma que los estudios de neuroimagen estructural, la interpretación de las imágenes del estudio funcional, fueron realizadas por los dos mismos médicos nucleares.

Los datos del informe de la PET-FDG fueron reelaborados a efectos de investigación siguiendo la sistemática expuesta para la codificación de los cambios observados en los procedimientos estructurales, es decir, adjudicando el valor 1 a la presencia de hallazgos en términos de hipometabolismo, o el valor 0 a la ausencia de cambios hipometabólicos

relevantes. De un modo similar se realizó el cómputo de número de áreas afectas a nivel cortical y subcortical (suma de los 0 y 1 de las regiones contempladas) ver Figuras M2, M3 y M4, así como un valor de afectación del metabolismo total, es decir, el índice de lesión cerebral total, suma de los anteriores.

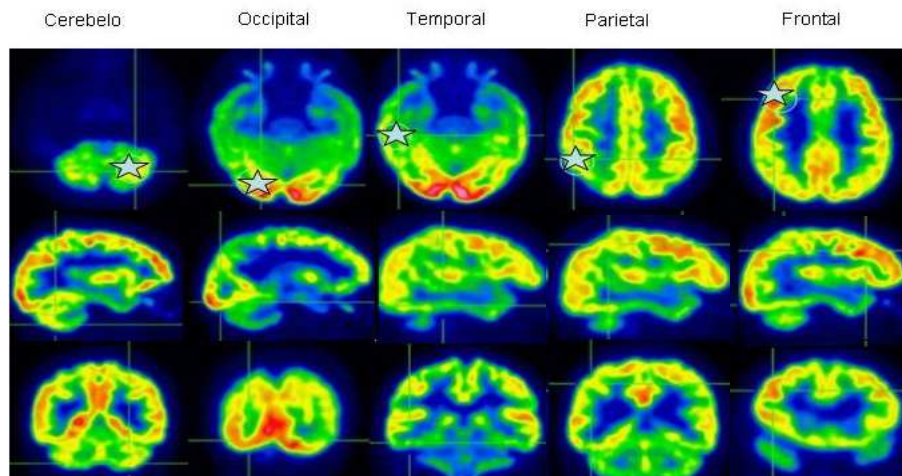


Figura M.2- Áreas corticales

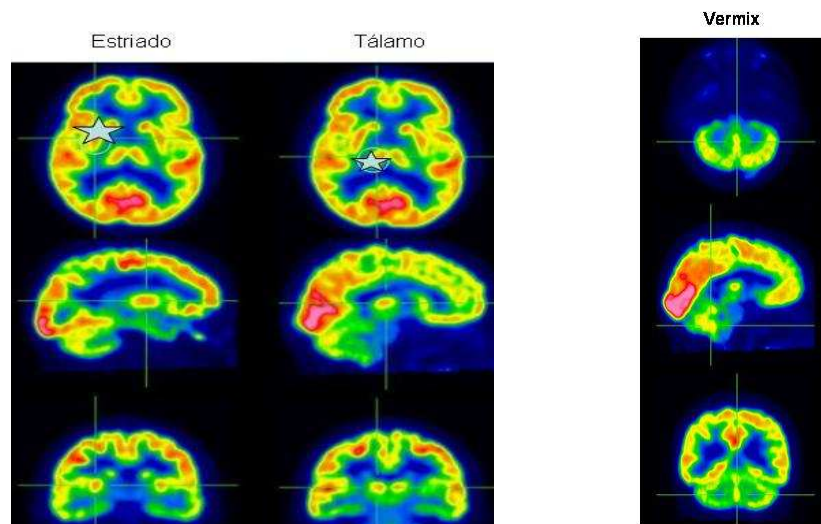


Figura M.3- Áreas subcorticales

Figura M.4-
Vermis
cerebeloso

En base a la experiencia previa [172], se ha establecido el concepto de hemisferio dominante, considerándose como tal aquel hemisferio con el mayor número de lesiones. Así, por ejemplo si el hemisferio derecho presenta tres lesiones y el izquierdo dos, será el hemisferio derecho el que tiene mayor número de lesiones y por lo tanto será considerado como “dominante”. Una posible lesión en el tálamo será considerada como homolateral o ipsilateral respecto al hemisferio dominante si es derecha, mientras que si es el tálamo izquierdo se considerará como tálamo contralateral.

Del mismo modo, ambos especialistas en Medicina Nuclear realizaron sus valoraciones con enmascaramiento de los resultados de los procedimientos estructurales y de modo independiente, resolviéndose las discrepancias por consenso.

3.8. Descripción de las Variables y fuentes de información

Con independencia de las reuniones con finalidad asistencial que periódicamente mantiene el grupo multidisciplinario mencionado previamente, a efectos de investigación toda la información utilizada y analizada en el presente estudio ha sido obtenida de la historia clínica del paciente, consistiendo la misma la fuente de información principal.

3.8.1. Variables predictoras secundarias

- Características demográficas: Edad, sexo y tipo de evento traumático
- Gravedad del traumatismo al ingreso del paciente en el Servicio de Urgencias de los diferentes centros sanitarios, valorada mediante la Escala de Coma de Glasgow (ECG).
- Estado clínico del paciente al ingreso en el Servicio de Daño Cerebral. Valorado mediante la Escala de Barthel Modificada (IB-m) para evaluación del grado de discapacidad funcional global.
- Intervalo entre las distintas fases clínicas del paciente y la realización de las diferentes exploraciones.

3.8.2. Variables predictoras principales

Serán el resultado del informe de cada exploración, valorados de forma “ciega” con desconocimiento de cada grupo de trabajo de los resultados ofrecidos por el resto de los procedimientos. A efectos de análisis se prestará especial atención a las valoraciones subjetivas semicuantitativas acorde a lo expuesto anteriormente.

3.9. Análisis de los datos

Todos los datos recogidos se tabulan acorde a su naturaleza matemática en un Ordenador Personal convencional. La base de datos sobre la que se realizaron los cálculos previos al análisis estadístico y los gráficos se realizaron con el programa Excel 5.0 para Windows (Microsoft Corp., 1985-2003).

Para el análisis de esta base de datos se empleará el programa estadístico SPSS vs 13.0 para Windows XP (SPSS Inc., 1989-2004, Chicago III).

3.9.1. Estadística descriptiva

Se partirá de una exposición de estadística descriptiva adecuada a cada tipo de variable registrada (valores medios \pm desviación estándar, proporciones, etc.).

3.9.2. Análisis de Concordancia

El grado de concordancia entre los resultados ofrecidos por las pruebas diagnósticas se ha realizado estimando el índice de acuerdo observado o proporción de casos en que ambas pruebas han coincidido en la correspondiente valoración. Se utilizó el estadístico “*kappa*” de Cohen dado que permite corregir el acuerdo debido al azar, al estimar la significación estadística de la diferencia entre el grado de acuerdo esperable simplemente por el azar (valor 0) y el grado de acuerdo observado, no debido al azar, (valor 1). Para la interpretación del estimador “*kappa*” se ha sugerido que valores por encima de 0.8 corresponderían a niveles de acuerdo muy buenos,

entre 0.8 y 0.6 corresponderían a niveles de acuerdo buenos, entre 0.6 a 0.4 moderados, entre 0.4 a 0.2 bajos y por debajo de 0.2 muy bajos [173].

3.9.3. Análisis de la Asociación-Relación entre variables

La asociación entre la intensidad de la afectación cortical, subcortical y total en los estudios de PET con la intensidad del traumatismo (ECG) y la discapacidad (Barthel-M), se ha determinado mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Un nivel de significación $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Resultados

4.1. Estudio descriptivo

Para facilitar la lectura de esta sección las variables cuantitativas se expresan en la forma de medida de tendencia central (media) \pm medida de dispersión (desviación estándar).

4.1.1 Aspectos epidemiológicos de la población de estudio

4.1.1.1 Rango temporal

En el periodo referido (enero de 2000 a diciembre de 2007) el Servicio de Daño Cerebral, recibió la solicitud de asistencia especializada de 170 pacientes en régimen de hospitalización.

4.1.1.2. Gravedad del traumatismo

Acorde a la ECG, nuestros pacientes se han clasificado en: TCE muy grave, ECG: 3-5 (100 pacientes, 59%); TCE grave, ECG: 6-8 (46 casos; 27%); TCE moderado, ECG: 9-12 (14 pacientes; 8%) y TCE leve, ECG: 13-15 (10 pacientes; 6%). Acorde a los criterios de inclusión, nuestra población de estudio correspondió a las dos primeras categorías. De esta población potencialmente accesible (n=146), un total de 35 pacientes no han sido incluidos finalmente en el presente estudio debido a su fallecimiento (n=7), a su alta voluntaria o a no poder otorgar su consentimiento para la participación en el estudio (n=11) o por imposibilidad para completar la totalidad de las pruebas (n=17).

Por lo que la población definitiva ha sido conformada por un total de 111 pacientes que habían sufrido un TCE grave o muy grave entre enero de 2000 a diciembre de 2007.

4.2. Descripción de la población

4.2.1 Características demográficas

Las características demográficas se han resumido en la tabla, (Tabla R.1).

Tabla demográfica	
Número de pacientes: 111	
Edad: 30+/- 15 años	
Media: 30	
Rango: 14-82	
Sexo:	
masculino:	75 (68%)
femenino:	36 (32%)

Tabla R.1- Características demográficas

4.2.1.1. Sexo

La distribución por sexos de este grupo de estudio fue de 75 varones (68%) y 36 mujeres (32%).

4.2.1.2. Edad

La edad media de nuestra cohorte fue de 30 años (edad media \pm desviación estándar: 30,2 \pm 12,4 años; rango [14-82 años]).

4.3 Origen del TCE

El origen del TCE de nuestra población fue mayoritariamente un accidente de tráfico: accidentes de motocicleta en 58 casos (52.2%), de automóvil en 33 (29.7%), en 8 fue por atropello (7.2%), en 7 casos fue por una caída (6.3%), en 3 casos por arrollamiento a ciclistas (2.7%) y en 2 casos el origen del TCE fue por agresión con lesiones (1.8%), (Tabla R.2).

Origen del traumatismo	N	%
Motocicleta	58	52,2
Automóvil	33	29,7
Atropello	8	7,2
Caída	7	6,3
Arrollamiento a ciclistas	3	2,7
Agresiones con lesiones	2	1,8

Tabla R.2- Origen del TCE

4.4 Gravedad del TCE

La gravedad promedio del TCE sufrido por nuestra población, estimada por el ECG medio fue de 5.3 ± 2.7 puntos. Si bien (y acorde a la ECG) nuestro grupo de estudio procede de la agregación de las subpoblaciones con TCE muy grave (ECG: 3-5) y grave (ECG: 6-8), a efectos de análisis ambos subgrupos se han incluido bajo el epígrafe de TCE severo (TCE-Sv). Cabe mencionar que existe cierta desviación en la proporción de sujetos incluida hacia las formas más graves del traumatismo. De este modo un total de 65 pacientes (58.5%) fueron considerados como TCE muy grave (ECG: 3.9 ± 0.97) y 46 casos (41.5%) correspondieron con la clasificación de TCE grave (ECG: 7.2 ± 0.6).

4.5 Puntuación en la escala de Barthel modificada

A su ingreso en el Servicio de Daño Cerebral el grado de independencia del paciente estimado a través del test de Barthel modificado (Barthel-M) mostró un valor promedio de 42.6 ± 38.2 puntos.

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes (39,6%) se encontraban en situación de dependencia severa, y más de la mitad en un estado de dependencia total-severa (63,9%), (Tabla R.3).

Índice de Barthel-M	Puntuación	N	%
Dependencia total	<24	27	24,3
Dependencia severa	25-49	44	39,6
Dependencia moderada	50-75	29	26,1
Dependencia media	76-90	15	13,5
Dependencia mínima	91-99	6	5,4
Independiente	91-99	1	0,9

Tabla R.3- Índice de Barthel modificado

Si bien la intención inicial de nuestro análisis fue la realización de estratificación de la población en función de los grados de dependencia derivados de este test, se desestimó la realización de la misma dada la baja proporción de pacientes en las formas menos severas del proceso.

4.6. Diagnóstico por neuroimagen

4.6.1. Intervalos temporales

El intervalo de tiempo transcurrido desde el evento traumático hasta la inclusión del paciente en el grupo de estudio (realización de la PET-FDG) abarcó un promedio de 128 ± 76 días.

El tiempo medio transcurrido entre el ingreso del paciente en el Servicio de Daño Cerebral y la realización de la PET-FDG fue de 15 días ($15,2 \pm 7,3$ [4-27]), y desde el mismo hasta la compleción de los estudios de neuroimagen fue inferior a 45 días (promedio $23,7 \pm 7,6$; [9-44]). Del mismo modo, la demora máxima entre los procedimientos de neuroimagen entre sí fue de 15 días (promedio: $5,7 \pm 3,6$; [1-15]), (Figura R.1).

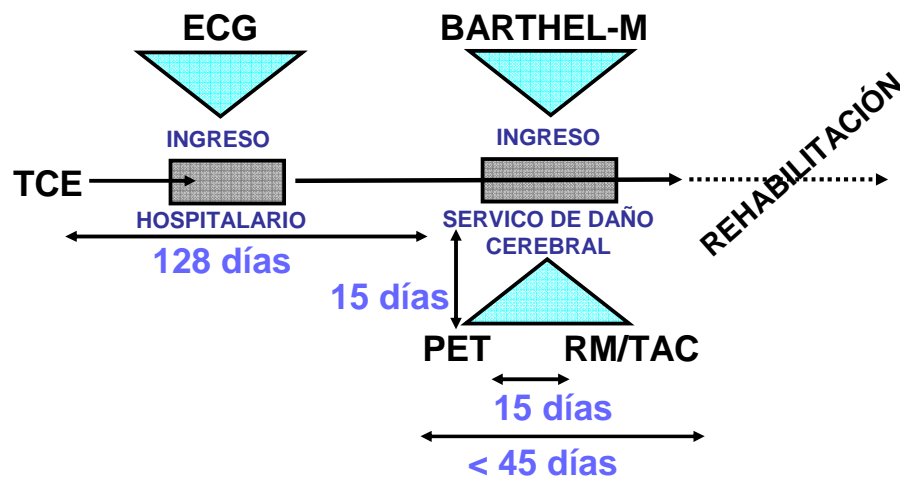


Figura R.1- Intervalos (Cronograma)

4.6.2. Hallazgos en los procedimientos de neuroimagen

Tal y como se expuso en la sección de Material y Métodos los hallazgos de los procedimientos de neuroimagen se han codificado acorde a los criterios TCDB (válidos sólo para la modalidad de neuroimagen estructural) y mediante una valoración dicotómica en base a la presencia (valor 1) o ausencia (valor 0) de hallazgos en las exploraciones.

En el intento de sistematizar los resultados obtenidos, éstos se exponen en primer lugar referidos a la población global estudiada (expresada en términos de hallazgos por número de casos) y estratificando a la población en base a cambios radiológicos según fueran difusos (categorías I a IV de la clasificación de la TCDB) o focales (categorías V y VI).

El análisis de concordancia entre procedimientos se ha realizado en base a la codificación dicotómica de los cambios observados.

4.6.2.1. En la población global

Pese a que la intención inicial de la serie fue el estudio de todos los pacientes mediante RM, en ocasiones la situación clínica de éstos y la

necesidad de medidas de soporte que precisaran de instrumentación metálica en la sala de exploración, condicionaron el empleo de la TAC. De este modo la exploración mediante RM se ha empleado en 67 pacientes (60.3%) y la TAC en el resto (44/111; 39.7%).

Los resultados de los procedimientos de neuroimagen, se exponen de manera abreviada en la Figura R.2, que nos permitimos describir a continuación.

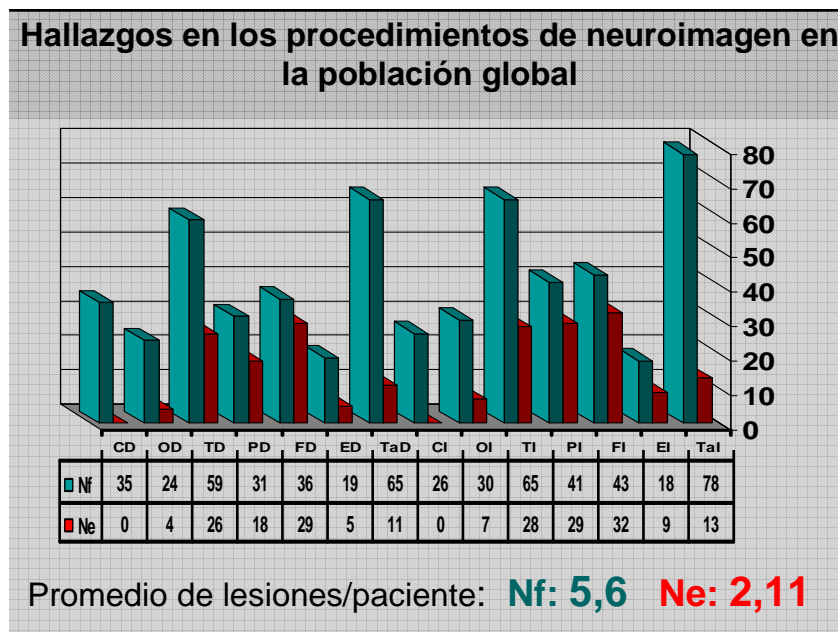


Figura R.2- Hallazgos de la neuroimagen en la población global. C:Cerebelo O:Occipital T:Temporal P:Parietal F:Frontal E:Estriado Ta:Tálamo D: Derecho I:Izquierdo. Nf: Neuroimagen funcional Ne:Neuroimagen estructural

Los pacientes estudiados mediante TAC mostraron un promedio de 1,97 ($\pm 0,56$; [0-5]) lesiones por caso, promedio que fue de 2,15 ($\pm 0,59$; [0-6]) para la RM, sin evidenciarse diferencias significativas entre el número de lesiones detectadas entre ambos procedimientos (test de Wilcoxon).

Ambas situaciones (factibilidad de la exploración y no diferencias significativas entre ambas) han condicionado que la valoración de ambos procedimientos (TAC y RM) se agrupen bajo el epígrafe de neuroimagen estructural. En términos globales, nuestra población mostró un promedio de

2,11 ($\pm 0,61$; [0-6]) lesiones por paciente diagnosticadas por procedimientos neuroestructurales.

Si este análisis se realiza acorde a los hallazgos evidenciados en la PET-FDG, este promedio asciende a 5,6 ($\pm 0,41$; [2-8]) lesiones por paciente. Cabe indicar aquí que si bien inicialmente se consideró como hallazgo patológico en la PET-FDG la existencia de áreas hipometabólicas, la valoración pormenorizada de las imágenes determinó la existencia de regiones que mostraban alteración en términos de hipermetabolismo. Este hecho condicionó que la codificación inicial se modificara considerándose el valor 1 para áreas con alteraciones tanto en términos hipo- o hipermetabólicas.

Del mismo modo, una valoración similar puede realizarse en función de las áreas cerebrales contempladas. En la Figura R2 se expone la proporción de pacientes que presentan afectación según las regiones corticales y subcorticales estudiadas. De este modo observamos que las áreas lesionadas con mayor frecuencia fueron las frontales (un 32% en lado izquierdo y un 29% en el derecho), seguidas de las temporales (28% izquierdo frente a 26% la derecha) y las parietales (29% la izquierda, 18% la derecha). Llama la atención el relativamente bajo porcentaje de afectación talámica observado (13% en el izquierdo y 11% en el derecho), así como la nula afectación cerebelosa descrita en los procedimientos estructurales.

En el estudio PET, todos los pacientes mostraron alteración del metabolismo glicolítico. Así, 107 pacientes (96%) presentaron afectación en alguna de las áreas corticales analizadas y 86 pacientes (77%) en áreas subcorticales. Entiéndase que algunos presentaban afectación tanto cortical como subcortical, pero en ningún caso observamos un patrón de afectación subcortical aislado sin afectación cortical concomitante.

Globalmente se aprecia cierto predominio en la lateralidad de los hallazgos con una mayor frecuencia de afectación del lado izquierdo respecto al derecho. Si el análisis se realiza por áreas, la región afectada en mayor proporción fue la talámica (el 78 % de los pacientes en el lado izquierdo y en el 65%, el derecho). En una proporción algo inferior se apreció afectación en los lóbulos temporales (65% en lado izquierdo frente al 59% en el derecho), los frontales (43% el izquierdo frente al 36% del derecho), los parietales (41% el

izquierdo frente a 31% el derecho) y en menor medida los occipitales y los estriados. Respecto a los procedimientos neuroestructurales llama la atención la afectación cerebelosa (35% derecha frente a 26% izquierda), así como la identificación de hipermetabolismo a nivel de la región del vermis cerebeloso. Como se ha mencionado anteriormente este hallazgo exigió una re-evaluación de las imágenes confirmándose la presencia del hallazgo del “vermis caliente” hasta en el 28% de los pacientes.

El promedio de áreas afectadas por caso en la PET-FDG fue del 5,6 que en relación al promedio de áreas detectadas por la neuroimagen estructural (2,11) implica que la PET-FDG detecta un promedio de algo más del doble (2,65) de lesiones afectas que los procedimientos morfológicos.

Si estimamos la relación del porcentaje del total de lesiones corticales detectadas con la PET- FDG (394) respecto a los procedimientos estructurales (180) se obtiene una ratio de 2,18. Este valor asciende hasta el 4,73 en la relación del porcentaje de afectación subcortical.

Si los hallazgos de los procedimientos neuroestructurales se clasifican acorde a los criterios propuestos por el grupo TCDB, nuestra población mostró una proporción superior de pacientes considerados en las categorías de lesiones difusas. De forma global, podemos decir que el 62,1% presentaban lesiones difusas y el 37,8% lesiones focales. Atendiendo a cada una de las categorías de la TCDB, un total de 26 casos (23,4%) se consideraron en la categoría I y 35 pacientes (31,5%) en la categoría II, con una proporción menor en las categorías III (5 pacientes, 4,5%) y IV (3 pacientes, 2,7%). Del 37,8% de los pacientes con lesiones focales, un 21,6% (24 casos) correspondían con lesiones focales evacuadas quirúrgicamente y un 16,2% (18 pacientes) con lesiones focales no evacuadas, (Tabla R.4).

Clasificación de la TCDB	n	%
Lesión difusa tipo I	26	23,4
Lesión difusa tipo II	35	31,5
Lesión difusa tipo III	5	4,5
Lesión difusa tipo IV	3	2,7
Lesión focal evacuada	24	21,6
Lesión focal no evacuada	18	16,2

Tabla R.4- Distribución de pacientes según las Categorías TCDB

A continuación exponemos los resultados de los procedimientos de neuroimagen en los subgrupos de población con lesiones radiológicas difusas o focales.

4.6.2.2 Subgrupo de pacientes con lesiones focales

Los resultados de los procedimientos de neuroimagen en este subgrupo, se exponen de manera abreviada en la Figura R.3, que nos permitimos describir a continuación.

El subgrupo de pacientes con lesiones focales estuvo constituido por un total de 42 casos. En este subgrupo las técnicas neuroestructurales de imagen mostraron un promedio de 2,37 ($\pm 0,72$; [1-4]) áreas afectas por paciente. Las áreas corticales más frecuentemente alteradas, fueron las frontales (36% la izquierda, 32% la derecha), seguidas de las temporales (33% la izquierda frente al 31% la derecha) y de las parietales (34% la izquierda, 22% la derecha). En ningún caso se describió la existencia de afectación cerebelosa. A nivel subcortical se ha observado una relativamente escasa afectación talámica (11% la izquierda, 9% la derecha).

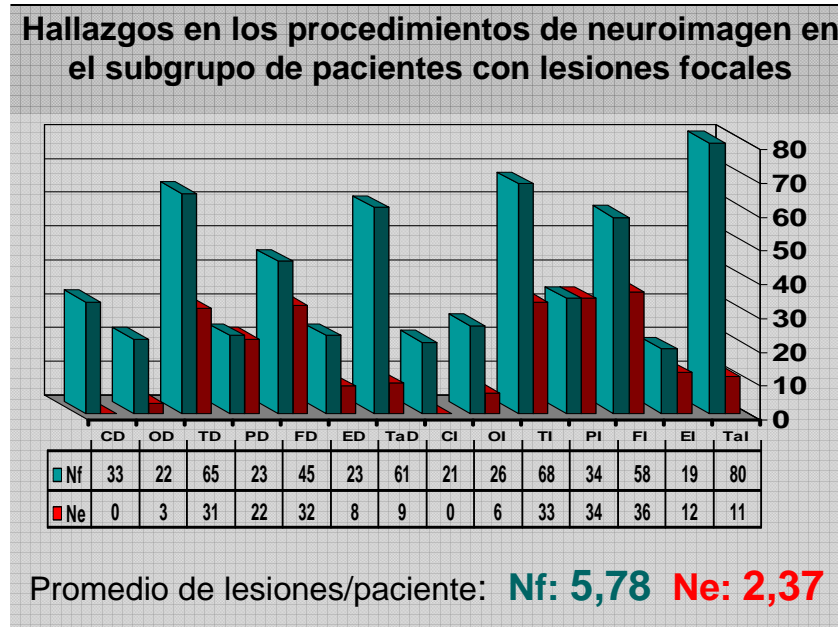


Figura R.3- Hallazgos de la neuroimagen en el subgrupo de pacientes con lesión focal. C:Cerebelo O:Occipital T:Temporal P:Parietal F:Frontal E:Estriado Ta:Tálamo D: Derecho I:Izquierdo. Nf: Neuroimagen funcional Ne:Neuroimagen estructural

En el subgrupo de las lesiones tipificadas según la TCDB como focales, la PET-FDG mostró un promedio de 5,78 ($\pm 0,67$; [2-8]) lesiones afectas por paciente. Regionalmente, las áreas corticales más frecuentemente alteradas correspondieron a los lóbulos temporales (68% el izquierdo, 65% el derecho) y a los frontales (58% el derecho, 45% el izquierdo). Con menos frecuencia, se mostraron afectados los parietales (23% derecho y 34% izquierdo), los occipitales (22% derecho y 26% izquierdo) y los cerebelos (33% derecho y 21% izquierdo).

En cuanto a la valoración de la afectación subcortical se identificaron como áreas más frecuentemente afectadas los tálamos (el izquierdo en un 80% de los casos y el derecho en el 61%), los estriados en menor porcentaje de afectación (19% y 23%, izquierdo y derecho respectivamente).

Como resumen, podemos decir que el área más afectada es el tálamo izquierdo y la menos afectada el estriado izquierdo.

La neuroimagen funcional detectó un promedio de áreas corticales afectadas de 5,78 y la neuroimagen estructural detectó solo el 2,37, por lo tanto la relación del promedio de áreas corticales detectadas en las lesiones focales fue de 2,4 veces más áreas detectadas de promedio por la neuroimagen funcional respecto a la neuroimagen estructural.

Si estimamos la relación del porcentaje, de lesiones focales corticales detectadas, por la neuroimagen funcional en relación a la neuroimagen estructural, se obtuvo un valor de 2, que en el caso de las lesiones subcorticales detectadas se eleva hasta el 4,57. Estos datos nos indican que la neuroimagen funcional detectó el doble, como promedio, de porcentaje de afectación cortical que la neuroimagen estructural, proporción que se eleva hasta cuatro veces en la valoración subcortical.

Si este cómputo se realiza exclusivamente para la exploración de PET-FDG, observamos que este procedimiento detectó lesiones subcorticales en una proporción superior al doble (2,28) respecto a las lesiones focales corticales.

Las discrepancias entre los procedimientos de neuroimagen morfológica y funcional son relativamente más evidentes en algunas áreas específicas. De este modo si se realiza un análisis más exhaustivo, el grado de afectación cerebelosa está prácticamente ausente en el informe de los procedimientos estructurales, mientras que es un hallazgo relativamente frecuente en la neuroimagen funcional (0/33 y 0/21, derecho e izquierdo respectivamente, ver Figura R.3). Una consideración de similar índole puede realizarse en la valoración de las regiones subcorticales, especialmente a nivel de región talámica. Si bien los procedimientos estructurales han evidenciado cambios a nivel de los tálamos, lo han hecho en una proporción relativamente baja (9% en tálamo derecho y 11% en el izquierdo) respecto a lo detectado por la PET-FDG (61% en lado derecho y 80% en el izquierdo).

Estos hallazgos nos han invitado a analizar con cierto detenimiento esta semiología en la PET-FDG (Tabla R.5). Si tal como se expuso previamente (y a efectos de análisis) se considera como dominante el hemisferio que alberga un mayor número de lesiones, se observa que la existencia de cambios a nivel talámico suele ser coincidente (homolateral) con este hemisferio más

afectado (91% de las afectaciones talámicas), (Figuras R.4 y R.5). De hecho no existe ningún caso en el que se aprecie una afectación contralateral al hemisferio más afecto, apreciándose afectación bilateral en el 9% de los casos.

Lesión focal	Tálamo	Cerebelo
Contralateral	-----	72%
Homolateral	91%	24%
Bilateral	9%	4%

Tabla R.5- Hallazgos en la PET-FDG en aquellos pacientes con lesiones focales en tálamo y cerebelo en relación al hemisferio dominante

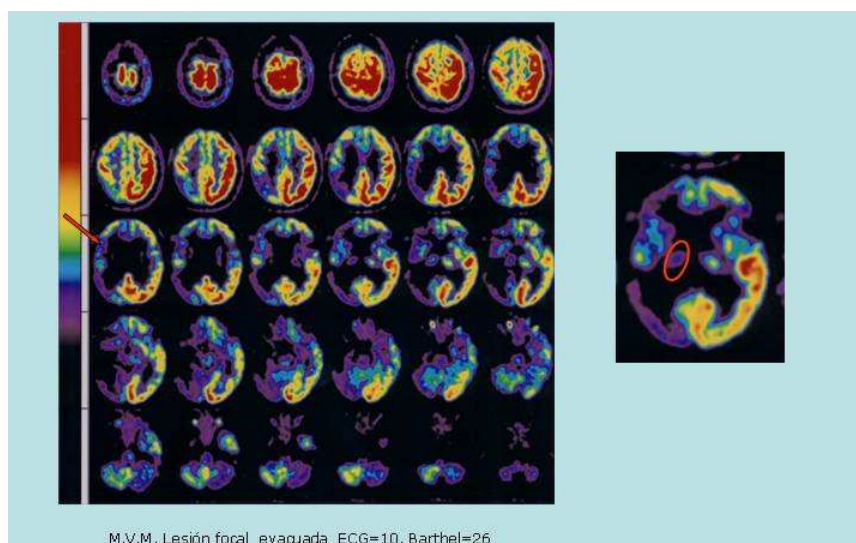


Figura R.4- Imagen de lesión focal. Atribución de afectación talámica (derecha)

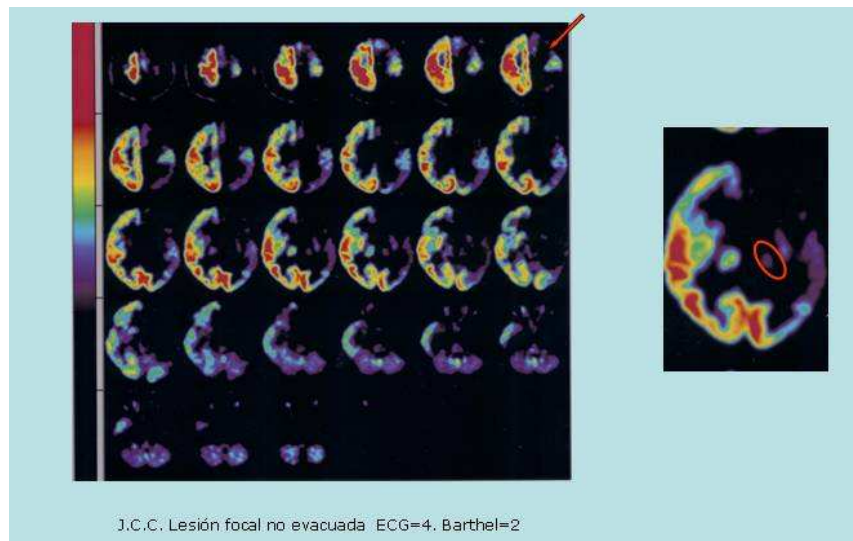


Figura R.5- Imagen de lesión focal. Atribución de afectación talámica (izquierda).

Consideraciones similares pueden realizarse en lo concerniente a la afectación cerebelosa, que a diferencia de la talámica, es predominantemente contralateral al hemisferio predominantemente afectado, (Figura R.6).

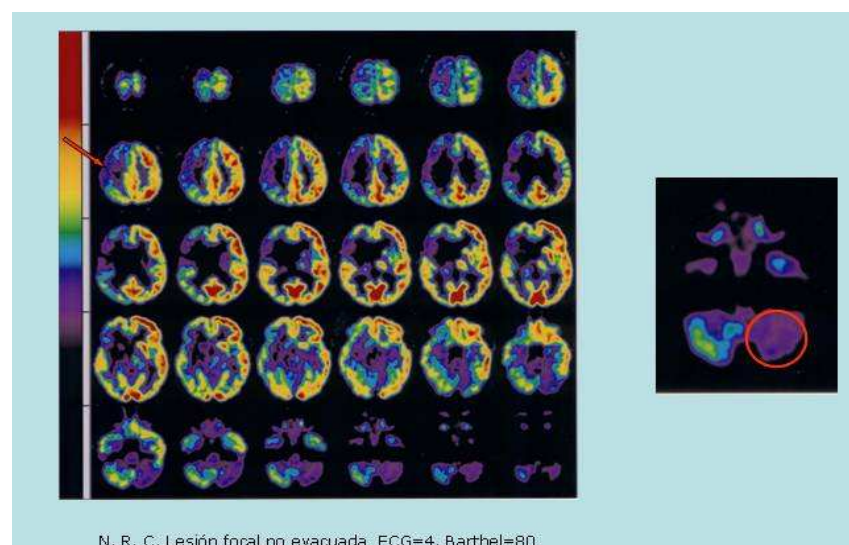


Figura R.6- Imagen de lesión focal. Atribución de afectación cerebelosa contralateral

Este hallazgo se ha observado en el 72% de los pacientes con afectación cerebelosa, siendo ipsilateral solamente en el 24%, (Figura R7) y bilateral en el 4%, (Figura R8).

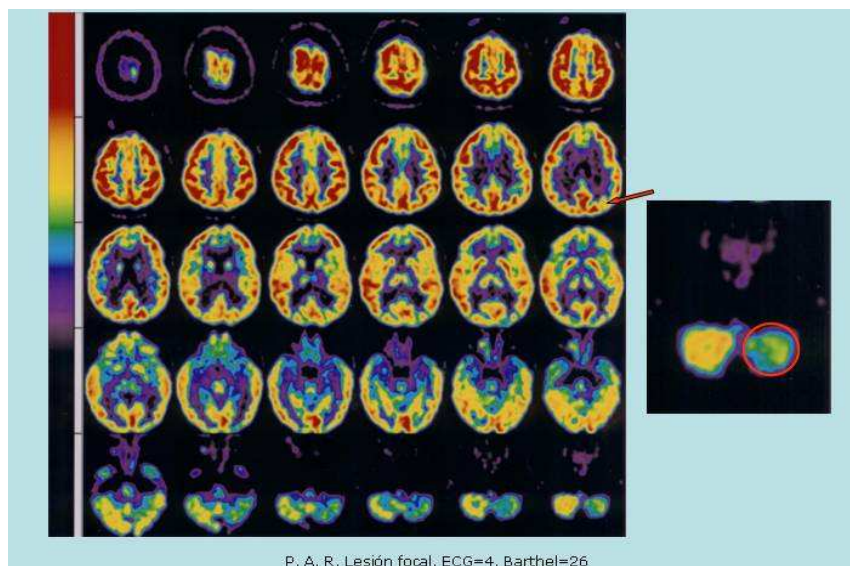


Figura R.7- Imagen de lesión focal. Afectación cerebelosa ipsilateral.

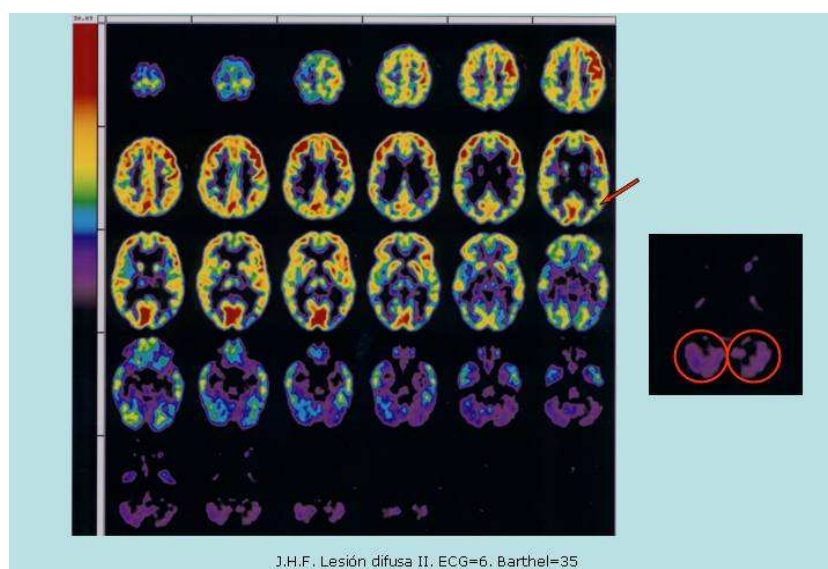


Figura R.8- Imagen de lesión focal. Afectación cerebelosa bilateral

En el 11% de los casos con afectación cerebelosa bilateral hemos observado hipermetabolismo en el vermis cerebeloso, (Figura R.9).

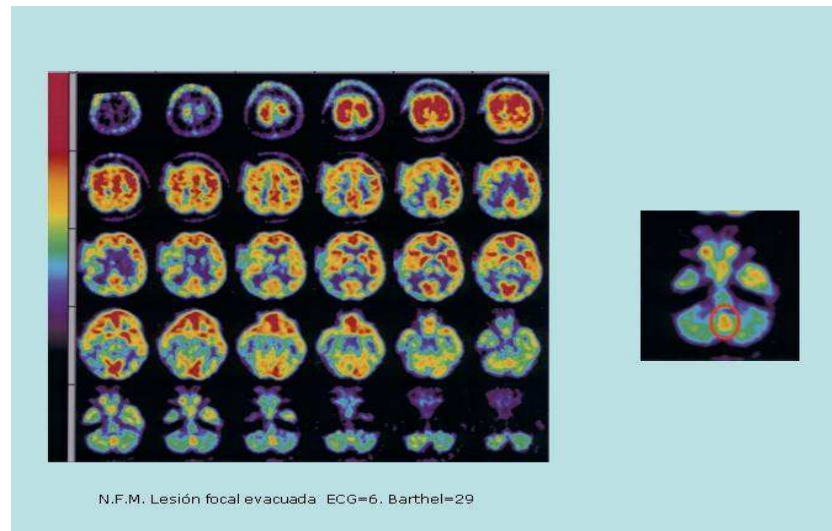


Figura R.9- Imagen de lesión focal. Afectación vermis

4.6.2.3. Subgrupo de pacientes con lesiones difusas

El subgrupo de pacientes con lesiones difusas ha estado constituido por 69 casos. En este subgrupo los procedimientos neuroestructurales han mostrado un promedio de 1,85 (0,39; [0-4]) lesiones por paciente, (Figura R.10).

Mediante el estudio de imagen morfológica las áreas corticales más frecuentemente afectadas fueron las frontales (28% la izquierda, 26% la derecha), seguidas de las temporales (23% izquierda, 21% derecha), parietales (24% izquierda, 14% derecha), sin existir en ningún paciente referencia acerca de la posible afectación cerebelosa. En cuanto a la valoración de las áreas subcorticales, los tálamos (15% izquierdo, 13% derecho) se vieron afectados en mayor proporción que la región estriatal, siendo el estriado izquierdo (6% respecto a 2%) el que lo hizo con más frecuencia.

Cuando se cotejan los hallazgos de la PET-FDG en el subgrupo de pacientes con lesiones estructurales difusas, el promedio de áreas afectas fue de 5,62 ($\pm 1,19$; [2-8] regiones por paciente.

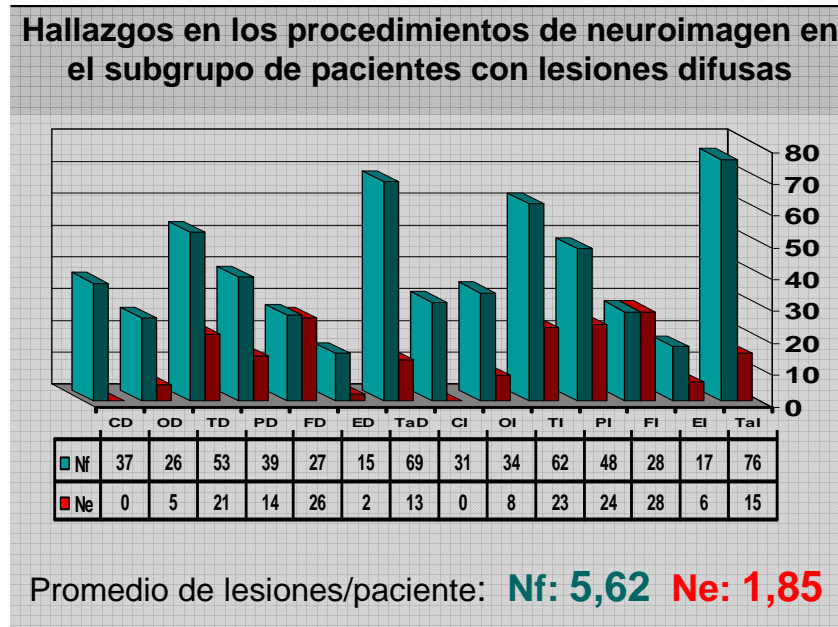


Figura R.10- Hallazgos de la neuroimagen en el subgrupo de pacientes con lesiones difusas. C:Cerebelo O:Occipital T:Temporal P:Parietal F:Frontal E:Estriado Ta:Tálamo D: Derecho I:Izquierdo. Nf: Neuroimagen funcional Ne:Neuroimagen estructural

Las áreas corticales más frecuentemente afectadas fueron los lóbulos temporales (62% el izquierdo 53% el derecho), los parietales (48% el izquierdo frente al 39% el derecho), cerebelo (31% la izquierdo, 37% la derecho), seguidos de los lóbulos occipitales (34% izquierdo y 26% derecho) y los frontales (28% izquierdo y 27% derecho). En cuanto a la valoración de las lesiones subcorticales, destaca la afectación de los tálamos (76% el izquierdo, 69% el derecho,) por encima de los estriados (17% izquierdo y 15% derecho).

Si evaluamos con la PET el promedio de áreas afectadas por caso fue de 5,62, mientras que como ya hemos mencionado anteriormente la neuroimagen estructural sólo detectó como promedio de áreas afectadas un 1,85. Por lo tanto, la relación del promedio de áreas corticales detectadas mediante PET-

FDG en pacientes con alteraciones radiológicas difusas fue el triple que las detectadas mediante neuroimagen estructural.

Si estos índices se estiman para las regiones corticales y subcorticales, observamos que la razón entre la detección de cambios por la neuroimagen funcional y la estructural es de 2,62 para las lesiones corticales y de 4,91 cuando se consideran exclusivamente las áreas subcorticales. Si se contemplan exclusivamente los hallazgos detectados por la PET-FDG, se aprecia que el número de cambios a nivel subcortical es prácticamente el doble (1,87) de las lesiones corticales.

De algún modo los hallazgos observados en el subgrupo de pacientes con un patrón de alteraciones difusas acorde a la TCDB se asemejan a lo descrito en el subgrupo de los pacientes con cambios focales (categorías V y VI de la TCDB). Al igual que en dicho subgrupo, existen áreas con un comportamiento especialmente llamativo.

Si se analizan pormenorizadamente los resultados se aprecia que en los procedimientos neuroestructurales existe una ausencia de cambios a nivel de la región cerebelosa, sin embargo en la exploración funcional de los pacientes con un patrón radiológico difuso el cerebelo aparece afectado en una proporción no despreciable de casos (37% en el lado derecho y 31% en el izquierdo). Del mismo modo existe cierta discrepancia entre la proporción de hallazgos descritos por la neuroimagen estructural y la funcional a nivel subcortical, con una proporción de cambios a nivel talámico del 13 y 15% (derecho e izquierdo respectivamente) observados en la TAC y RM frente a un 69 y 76% en la PET-FDG, (Figura R.10).

Al igual que en el subgrupo de cambios focales, los hallazgos a nivel cerebeloso y talámico mostraron una marcada relación con el hemisferio cerebral más afectado. De este modo la afectación talámica fue homolateral al hemisferio predominantemente afectado en el 43% de los casos, (Figura R.11), contralateral en el 38%, (Figura R.12), y bilateral en el 19%, (Figura R.13). En el caso del cerebelo fue contralateral en el 45% de los pacientes, (Figura R.14), homolateral en el 41%, (Figura R.15) y bilateral en el 14% (Tabla R.6), (Figura R.16).

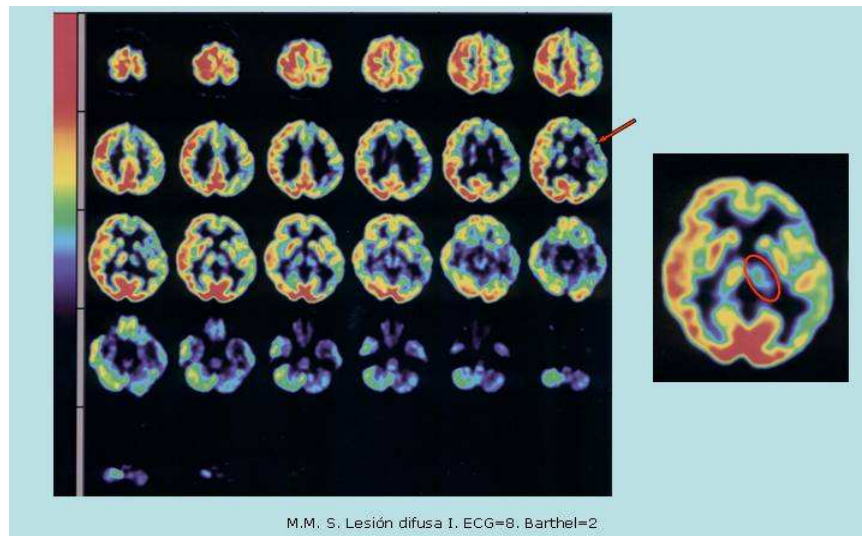


Figura R.11- Imagen de lesión difusa. Afectación talámica homolateral.

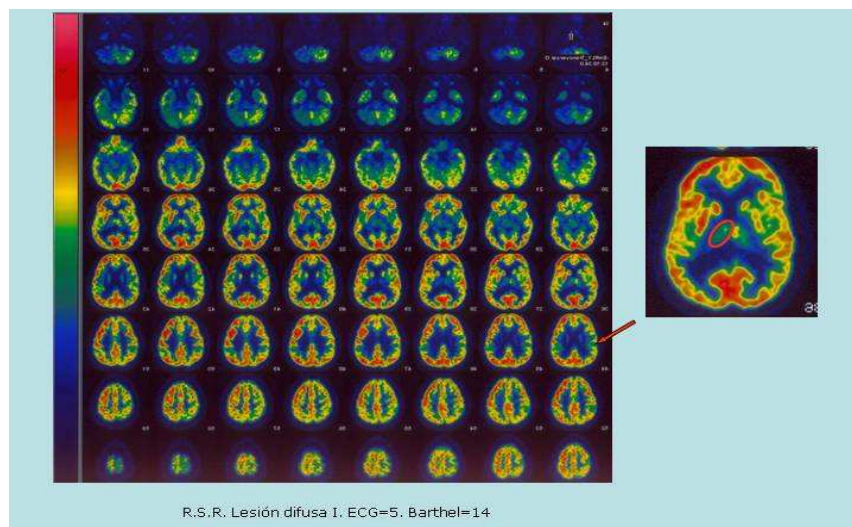


Figura R.12- Imagen de lesión difusa. Afectación talámica contralateral.

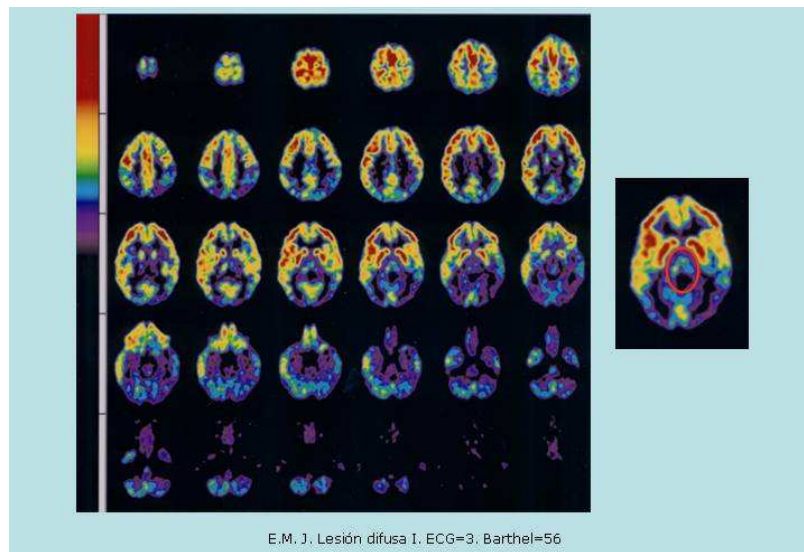


Figura R.13- Imagen de lesión difusa. Afectación talámica bilateral

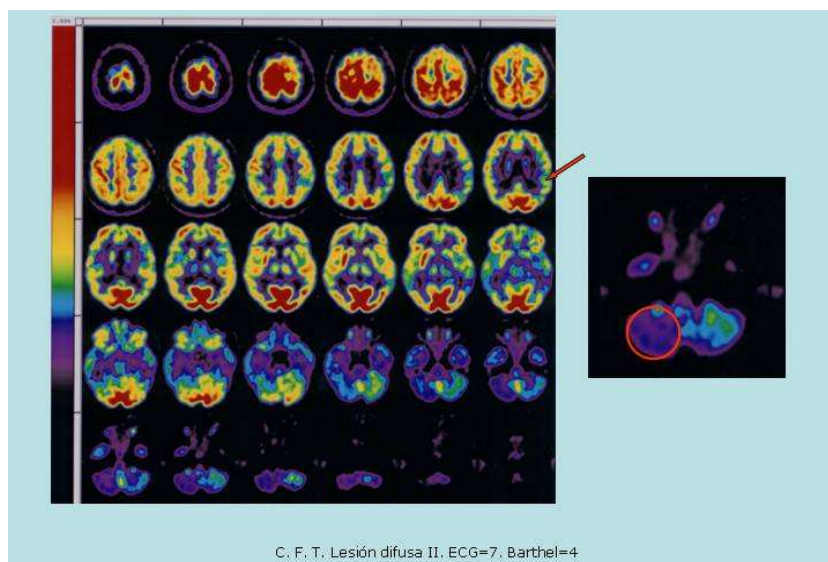


Figura R.14- Imagen de lesión difusa. Afectación cerebelosa contralateral

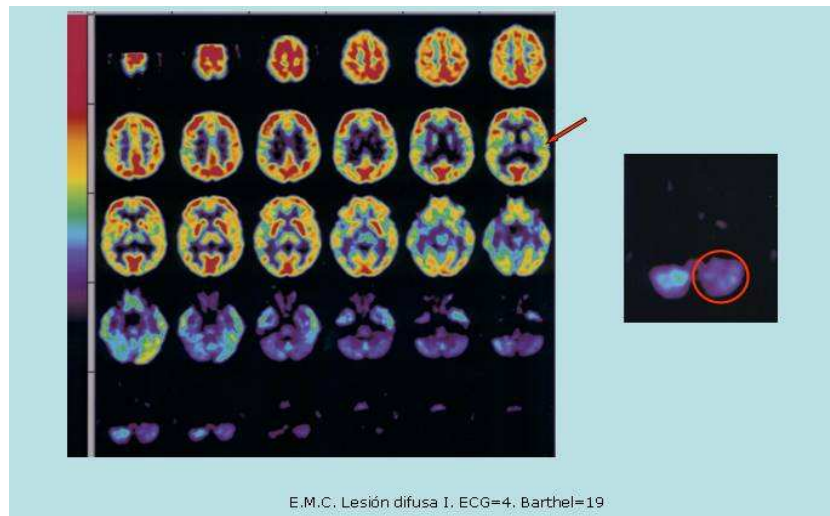


Figura R.15- Imagen de lesión difusa. Afectación cerebelosa homolateral

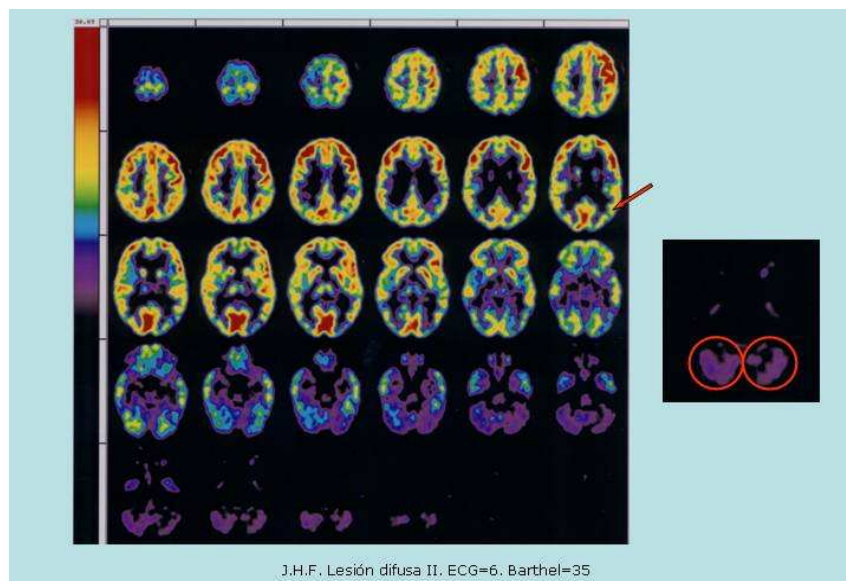


Figura R.16- Imagen de lesión difusa. Afectación cerebelosa bilateral

En el 17% de los casos en los que existía una afectación cerebelosa bilateral, hemos observado hipermetabolismo en el vermis cerebeloso, (Figura R.17).

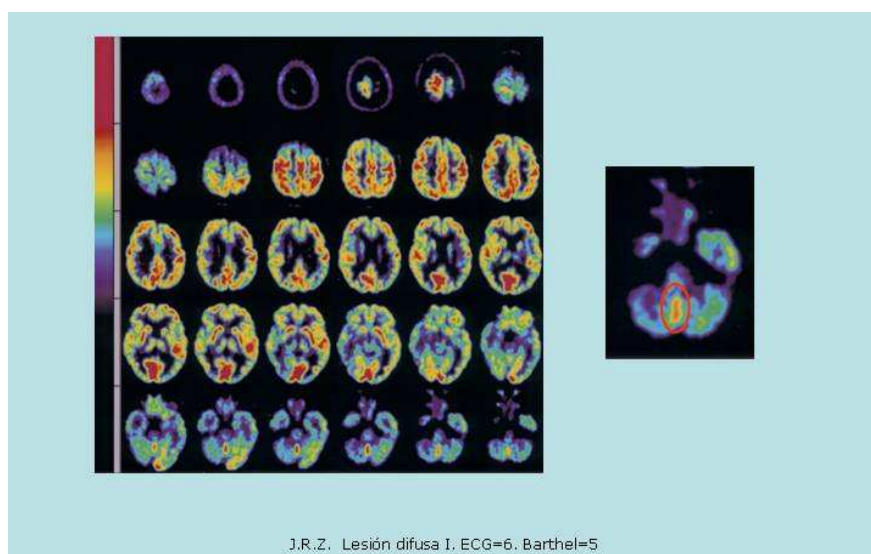


Figura R.17- Imagen de lesión difusa. Hipermetabolismo en el vermis

Lesión focal	Tálamo	Cerebelo
Contralateral	38%	45%
Homolateral	43%	41%
Bilateral	19%	14%

Tabla R.6- Hallazgos en la PET-FDG en aquellos pacientes con lesiones difusas en tálamo y cerebelo en relación al hemisferio dominante

4.7. Estudio estadísticos

4.7.1. Estudio de concordancia

El grado de acuerdo para el diagnóstico de patología entre la neuroimagen morfológica y la neuroimagen funcional para el total de áreas estudiadas por ambas técnicas fue muy bajo (Kappa = 0.17) (Figura R.18).

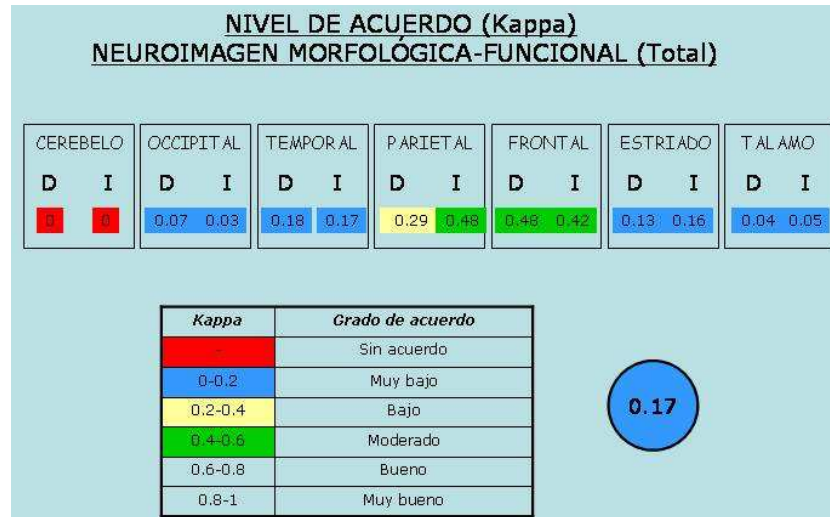


Figura R.18- Grado de acuerdo entre la neuroimagen estructural y funcional para el total de las lesiones

El mejor resultado se obtuvo para la valoración de los frontales con un nivel de acuerdo moderado (Kappa de 0.42 el izquierdo y de 0.48 el derecho). También se obtuvo un nivel de acuerdo moderado para la valoración del parietal izquierdo (Kappa de 0.48), mientras que para el parietal derecho el grado de acuerdo fue bajo (Kappa de 0.29).

Si analizamos los resultados obtenidos para la lesión focal (Figura R.19), el nivel de acuerdo fue muy bajo-bajo (Kappa= 0.20), alcanzado un acuerdo moderado en la valoración de los parietales (Kappa 0.59 para el izquierdo, 0.56 para el derecho) y del frontal derecho (Kappa 0.41), siendo mas bajo para el frontal izquierdo (Kappa 0.36).

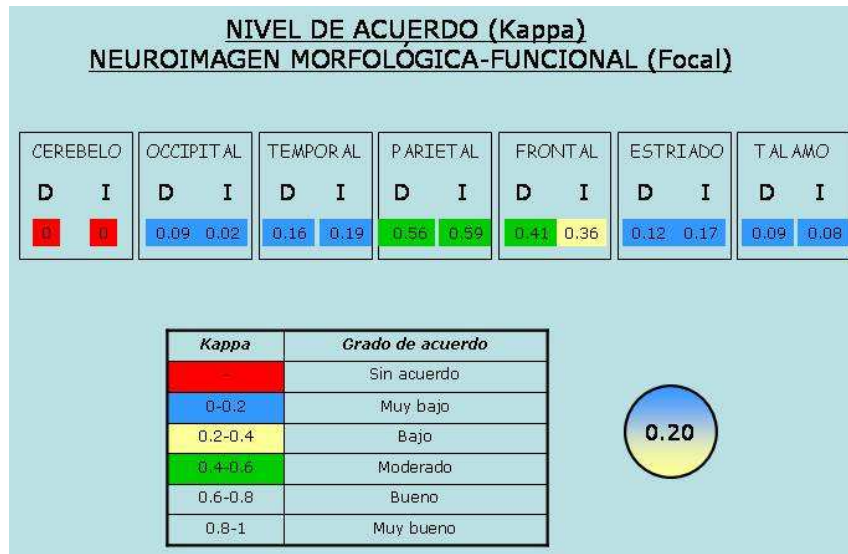


Figura R.19- Grado de acuerdo entre la neuroimagen estructural y funcional para las lesiones focales

Respecto al nivel de acuerdo para la lesión difusa (Figura R.20), éste también es muy bajo (Kappa= 0.14), alcanzando únicamente un acuerdo moderado en la valoración de los frontales (0.58 izquierdo versus 0.51 derecho).



Figura R.20- Grado de acuerdo entre la neuroimagen estructural y funcional para las lesiones difusas

4.7.2. Estudio de correlación

Los resultados del estudio de correlación entre las puntuaciones del metabolismo cortical, subcortical y total para las técnicas de neuroimagen morfológica, funcional, ECG y del Barthel-M se puede observar en la Figura R.21.

Como podemos comprobar, solo existe una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ECG y Barthel-M con el grado de afectación del metabolismo total y cortical objetivado mediante la PET.

No se obtiene correlación estadísticamente significativa entre la afectación subcortical observada con la PET, la visualizada con las técnicas de neuroimagen morfológica y los test clínicos (ECG y IB-m).

		ESTUDIO DE CORRELACIÓN (r)					
		CORTICAL		SUBCORTICAL		TOTAL	
		r	p	r	p	r	p
ECG							
TAC-RM		-0,17	0,2	-0,15	0,29	-0,21	0,126
PET		-0,37	0,005	-0,24	0,86	-0,28	0,036
BARTHEL-M							
TAC-RM		-0,15	0,286	-0,13	0,35	-0,17	0,19
PET		-0,28	0,037	-0,24	0,06	-0,34	0,01

Figura R.21- Estudio de correlación

DISCUSIÓN

Discusión

La discusión del presente trabajo parte de una premisa que pudiera parecer relativamente obvia: el cerebro de un individuo expuesto de manera brusca a una onda de presión de alta intensidad, sufre una serie de lesiones que guardan relación con la intensidad de dicha onda. La capacidad que pueden tener los procedimientos de diagnóstico por imagen de poner en evidencia estas lesiones cerebrales, guarda por tanto relación con la intensidad del evento traumático. El principal resultado genérico del presente estudio es que en las fases subaguda y crónica de un Traumatismo Craneoencefálico Severo (TCE-Sv), los procedimientos de neuroimagen son útiles para poner de manifiesto la existencia de lesiones, y que éstas se evidencian en mayor número en los procedimientos de neuroimagen funcional que en los estructurales.

Pese a lo obvio, este punto de partida es importante en nuestro trabajo dado que en la población de estudio existe un claro sesgo de selección referente a la gravedad de los pacientes estudiados. Pese a que todo trabajo de investigación pretende la máxima objetividad y ésta ha sido también la pretensión del presente, no podemos olvidar que la puerta de entrada de un paciente concreto al protocolo de investigación ha estado sujeta a la decisión del equipo neurorrehabilitador situado en un centro de asistencia sanitaria altamente especializado en la atención del daño cerebral post-traumático. Es decir, los pacientes que acuden a dicho centro no son la totalidad de los TCE-Sv de una región sanitaria, sino que probablemente suponen una selección de los casos especialmente graves de dicha población. A su vez, en dicho subgrupo de pacientes que acuden al Servicio de Daño Cerebral, la situación clínica de algunos casos que presentan estado semicomatoso, conscientes pero con déficits neurológicos severos, entre otras circunstancias, determinaría que a juicio del neurorrehabilitador se desestimara la realización del protocolo de estudio. Por tanto puede considerarse que el Servicio de Daño Cerebral supone una selección de pacientes de mayor gravedad de la población general de TCE-Sv, selección a la “alza” de la cual existe una supraselección subjetiva del personal rehabilitador, o selección a la “baja”. Es decir, existe un sesgo de selección que afecta a los extremos de

gravedad (las formas relativamente más leves y las formas más graves) de un TCE-Sv.

Si bien este sesgo pudiera ser metodológicamente relevante, a nuestro juicio carece de repercusiones sobre las conclusiones procedentes de nuestro trabajo. A la vista de los resultados que se discutirán seguidamente, parece plausible pensar que el comportamiento de los pacientes que pudieran ubicarse en ambos extremos de gravedad no debiera ser marcadamente diferente de los pacientes incluidos. Respecto a la población estudiada es razonable considerar que los procedimientos de imagen mostrarían un grado de lesión cerebral algo menor al observado en las formas no estudiadas de mayor levedad del TCE-Sv, mientras que las formas no incluidas de mayor gravedad del TCE-Sv mostrarían una mayor cantidad e intensidad de hallazgos. Las posibles repercusiones de este sesgo de selección en los diferentes resultados obtenidos se discuten en los epígrafes pertinentes.

Con independencia de estas consideraciones y en base al predominio de algunas de las características estudiadas, el perfil genérico de nuestra población correspondería a un varón (68%) de 30 años de edad promedio, que ha sufrido un accidente de tráfico (89,2%) conduciendo una motocicleta (52,2%). Fruto de dicho accidente presentó un TCE muy grave, con una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow ≤ 5 (58,5%) y que tras su recuperación de la fase aguda mostraba un grado de dependencia severa (39,6%) estimado mediante la escala de Barthel-M.

Epidemiológicamente, nuestra población no difiere en términos generales de otras de características similares consultadas. Por proceder de un entorno cultural y geográfico similar al contemplado en nuestro trabajo nos permitimos realizar una mención especial al excelente trabajo del grupo de Corral et al [174]. Al igual que la mayor parte de los artículos revisados nuestra serie muestra un claro predominio masculino (hasta un 68%), con una ratio algo superior al 2:1 descrito por algunos autores de nuestro entorno [175], pero inferior a la expuesta por Corral y colaboradores, que en su serie alcanza al 84% de los casos [176]. Respecto a la edad media de nuestro grupo de estudio, sí parece ser discretamente inferior (30 años) a las descritas en otras series [50,78,174,177].

Pese a que en nuestro país no existe un registro formal del Traumatismo Craneoencefálico, sí es sabido que esta patología sigue siendo en nuestro medio, al igual que en el mundo occidental, la causa principal de mortalidad y discapacidad en el adulto joven [1,177,178]. Desafortunadamente el principal origen de dicho traumatismo son los accidentes de tráfico. Nuestra serie no es más que otro ejemplo de esta situación, siendo el origen del 91,9% del TCE de la población, una proporción muy superior a otras de nuestro entorno [174]. Con la excepción de siete casos de TCE-Sv por caída y de dos por agresión, el resto de los pacientes estudiados habían sufrido un accidente de tráfico, bien en motocicleta (la proporción principal 52,2%), automóvil o ciclista. Este origen es el descrito en la mayor parte de las referencias consultadas, aunque en nuestra serie existe una proporción mayor de accidentes en vehículos a motor de dos ruedas respecto a los automóviles, a diferencia de otras revisadas [78]. Si bien nuestro diseño no permite llegar a ninguna conclusión al respecto, probablemente esta mayor proporción de accidentes de motocicleta guarde relación con la edad media de nuestro grupo, algo inferior a la descrita en otras series.

Como se ha mencionado anteriormente la **gravedad del TCE** de nuestra población pudiera considerarse de severa, incluyendo las categorías grave y muy grave de la Escala de Coma de Glasgow (puntuaciones ≤ 8 puntos, con un promedio de ECG: 5.3), y a su vez dentro de este criterio general de inclusión, existe una mayor proporción de formas muy graves (58,5%), algo mayor a otros trabajos consultados [174]. Esta severidad del evento traumático de algún modo limita la comparabilidad de nuestros resultados, ya que la mayor parte de las series incluyen una proporción mayor de formas leves o moderadas de TCE, y de éstos, aquellos pacientes con un ECG mayor, son con mayor frecuencia derivados a su domicilio, aún sabiéndose que de las formas no severas, es decir leves y moderadas, un 54% de ellos acabarán presentando problemas conductuales, un 39% problemas intelectuales y en hasta un 29% problemas físicos [179,180]. A su vez, las formas de gravedad extrema (la situación clínica del paciente invita a desestimar la movilización del paciente para el desplazamientos intercentros, necesidad de instrumentación de soporte vital...) tampoco han sido incluidas en el presente estudio.

Esta gravedad del traumatismo también se ha visto refrendada en la severidad de las secuelas subagudas del mismo. Al ingreso de los pacientes en el Servicio de Daño Cerebral mostraban en promedio un Índice de IB-m de 42,6 puntos y más de la mitad (63,9%) pudieran considerarse en una situación de dependencia total severa. En la intención inicial al diseño de este estudio, se contempló la posibilidad de estratificar a la población en función del Índice de IB-m, interpretando que su valor constituye el reflejo del estado del paciente en su momento clínico más próximo a la realización de los procedimientos de neuroimagen. Sin embargo, la escasa proporción de pacientes en las formas más leves de dependencia, que alcanza tan sólo un 0,9% eran independientes y un 5,4 de mínimamente dependientes, no ha permitido la realización de dicha estratificación.

A modo de resumen puede considerarse que tanto el traumatismo como el grado de dependencia postraumática del paciente subrayan el dibujo de nuestra población de estudio en términos de gravedad y severidad.

Pese a las dificultades inherentes a la propia patología analizada, cabe resaltar dos aspectos de nuestra población de estudio. Por un lado la gravedad del cuadro clínico y su atención en un único centro de tratamiento ha maximizado la homogeneidad de nuestra población; por otro lado nuestro grupo final ha sido conformado por una cantidad no despreciable de casos de TCE-Sv, población que hasta donde alcanza nuestro conocimiento es muy superior a la expuesta en la mayoría de las series consultadas [76,181,182]. Estas dos características: elevado tamaño muestral y homogeneidad de la población, de algún modo sustentan la relevancia de los resultados obtenidos. Pese a ello, la ya mencionada restricción en la validez externa invita a la cautela en la extrapolación de los mismos a una población global de TCE. De cualquier modo, como se discutirá posteriormente, nuestros resultados sugieren la existencia de una asociación entre la severidad del traumatismo y la gravedad de los cambios detectados por los procedimientos de imagen, especialmente relevantes en lo que se refiere a la a la PET-FDG.

En el desarrollo del presente trabajo se han apreciado dos aspectos operacionales que a nuestro entender pueden haber condicionado los resultados ofrecidos por los **procedimientos de imagen neuroestructural**.

Estos aspectos están relacionados con la gravedad de los pacientes incluidos en nuestra población de estudio y con la fase cronológica del proceso clínico en estudio. Dada la posible repercusión de ambos sobre nuestros propios resultados nos permitimos su discusión con cierto detenimiento.

La intención inicial del planteamiento de este trabajo contemplaba el estudio de las lesiones estructurales de los pacientes mediante RM. Esta técnica se ha empleado en la mayor parte de los mismos (60,3%), si bien no ha podido usarse en una proporción no despreciable de casos (39,7%), que han sido estudiados mediante TAC. Al comparar la información ofrecida por la RM con la obtenida mediante la TAC, en nuestro trabajo no se aprecian diferencias significativas en lo referente al número de lesiones detectadas entre ambos procedimientos. Este hallazgo de alguna manera está en discordancia tanto con lo conocido en la práctica clínica diaria como con lo descrito por otros autores que investigan los cambios estructurales inducidos por un TCE [76]. A nuestro juicio este resultado es relativamente espurio y procede del sesgo de selección en función de la gravedad de nuestra población antes mencionado.

Como se ha expuesto en la introducción de la presente memoria, ambas técnicas se incluyen dentro del área de la radiología y (con independencia de su fundamento) basan su validez diagnóstica en la capacidad de detectar cambios estructurales a nivel de diversas estructuras neuroanatómicas. Si bien cada una de ellas exhibe ventajas sobre la otra, en la clínica se usan en ocasiones de modo indistinto por criterios no meramente clínicos, sino ligados a disponibilidad, accesibilidad y factibilidad [74,78,181,183,184].

De entre ambos procedimientos en términos generales, la TAC constituye la técnica habitual en la que basar el diagnóstico inmediatamente después del evento traumático en sí mismo. La razón para ello probablemente no asiente en su validez diagnóstica intrínseca, sino en aspectos de tipo técnico: es rápida; es disponible dada su instalación en la mayoría de los hospitales superiores a un nivel secundario de asistencia sanitaria, centros en los que los pacientes suelen ser acogidos para su atención inmediata tras el traumatismo y es compatible con los equipos de soporte vital y monitorización [74, 75, 185].

En esta fase, la TAC ha mostrado ser especialmente útil en la detección de *lesiones óseas* que pudieran establecer el diagnóstico de un TCE abierto, siendo en este aspecto superior a la RM, al igual que para la detección de cuerpos extraños radiopacos intracerebrales [106,236,239]. Del mismo modo la TAC es eficaz en el diagnóstico de las *hemorragias intracraneales* con independencia de su ubicación (epidurales, subdurales, subaracnoideas, intraparenquimatosos o intraventriculares). Habitualmente el fenómeno hemorrágico agudo en la TAC se aprecia en forma de hiperdensidad radiológica. Otro aspecto en el que la TAC es de utilidad es en la detección de cambios en el tamaño y configuración de los ventrículos, así como en la posible existencia de desplazamientos de las estructuras anatómicas normales [76,149].

La TAC sin embargo ha mostrado tener ciertas limitaciones en el estudio en las fases subagudas y crónicas de estos pacientes. Si bien es capaz de detectar cambios compatibles con la presencia de *hematomas subdurales* (tal como se expuso en el subapartado 1.5.3.1.1. de la Introducción), dichos cambios se muestran como hiperdensos en la fase aguda, y se pueden comportar como isodensos en la fase subaguda. Por lo tanto, la existencia de un hematoma subdural subagudo puede pasar desapercibido para la TAC y es en esta fase en la que el empleo de la RM puede resultar de interés. Frente a ello, en la fase crónica del hematoma subdural, la TAC puede mostrar un área de baja atenuación, por lo que es más fácil su visualización, especialmente cuando presenta una densidad mixta o hay niveles hemorrágicos, lo que indica un resangrado [182].

En estos casos, la **RM** se muestra superior a la TAC ya que dichos hematomas se visualizan hiperintensos en secuencias T1, T2 y principalmente en FLAIR. Del mismo modo, la RM también es superior al TAC para datar el hematoma. La RM también ha mostrado especial utilidad en la detección de otras lesiones primarias que pueden producirse en un TCE: presencia de hemorragia intraventricular (asociada o no a hidrocefalia) así como en la hemorragia subaracnoidea traumática (focal o difusa). La RM es también superior a la TAC para detectar los efectos secundarios del traumatismo: edema, encefalopatía hipóxico-isquémica, DAI [76-78].

En términos generales se considera que la RM ofrece una mayor sensibilidad en el diagnóstico de cambios estructurales en las fases subaguda y crónica de los pacientes que han sufrido un TCE [3,76,94]. De este modo las secuencias eco de gradiente T2* son muy útiles para visualizar las hemorragias pequeñas o evolucionadas; la secuencia FLAIR tiene una alta sensibilidad para diagnosticar la existencia de hemorragias intraventriculares, subaracnoideas, así como la presencia de DAI y edema. Si embargo respecto a la TAC, la RM tiene algunas limitaciones para el estudio de los TCE agudos debido a su menor disponibilidad en urgencias, tiempos de exploración largos, mayor vulnerabilidad a los movimientos, incompatibilidad con medidas de soporte vital, y baja sensibilidad para detectar fracturas óseas y fragmentos de hueso [3,74,185]. En los primeros momentos tras el traumatismo, la RM generalmente se indica cuando existe una discrepancia entre la clínica y los hallazgos de la TAC ya que proporciona mayor sensibilidad para detectar lesiones parenquimatosas especialmente en la fosa posterior y superficie cortical [78,185].

De lo anteriormente expuesto parece razonable pensar que en la fase subaguda y crónica de la enfermedad (etapas cronológicas a las que corresponde nuestra población), el empleo de la RM hubiera sido (tal y como inicialmente se había diseñado) de preferencia. Sin embargo en nuestro grupo de estudio la realización de la TAC no responde a un criterio subjetivo ni a la aleatorización de los casos, sino estrictamente a la factibilidad o no de la RM. La situación clínica del paciente (necesidad de medidas de soporte vital, con instrumentación que no puede ubicarse en la sala de exploración mediante RM), han condicionado el empleo de la TAC como técnica de neuroimagen estructural alternativa. Es decir, la población estudiada mediante TAC, probablemente corresponda con formas más graves de la enfermedad post-traumática. Pese a ello, la gravedad de los pacientes del subgrupo de pacientes estudiados con TAC (estimada mediante la ECG y la escala de Bathel-M), no ha mostrado unas diferencias significativas respecto a la estudiada con RM, si bien, muestra una tendencia a la misma. A nuestro juicio sí existe un sesgo de selección que condiciona que los pacientes con mayor gravedad, y por tanto con mayor probabilidad de mostrar cambios, en

intensidad y/o número, han sido explorados mediante el procedimiento con menor sensibilidad para la detección de los mismos. Este hecho puede haber condicionado nuestros resultados en la forma en la que ambos procedimientos muestran un comportamiento similar en la detección de lesiones (en número e intensidad), sin evidenciarse con claridad la relativa superioridad de la RM respecto a la TAC en este contexto clínico.

Tal y como se mencionó anteriormente, otro aspecto de nuestro protocolo de investigación que ha podido tener repercusión sobre nuestros resultados ha sido el tiempo transcurrido entre el evento traumático y su estudio por neuroimagen. De modo general consideramos que la diferencia cronológica entre modalidades (15 días) es relativamente corta y que ambas exploraciones corresponden a un mismo momento en la evolución clínica del paciente. Al comparar este periodo con el descrito por otros autores observamos cierta variabilidad con un rango que oscila entre el momento de la admisión hospitalaria [92,182] de urgencia y los primeros días [187,188], y entre el primer mes [189] tras el ingreso y el año o año y medio tras el TCE [187,94]. Esta dispersión invita de la toma de precauciones en la extrapolación de nuestros resultados y limita la extrapolación de resultados entre series.

El intervalo de tiempo transcurrido entre el evento traumático y la realización de la PET-FDG (punto de inclusión en el trabajo de investigación) tuvo un promedio algo superior a los cuatro meses, obteniéndose dicha exploración en el primer mes del ingreso del paciente en el Servicio de Daño Cerebral. Si bien un componente de este intervalo lo constituye la propia gravedad del estado clínico del paciente, existe otro factor que es el trámite administrativo que regula la derivación desde el centro de origen hasta el Servicio de Daño Cerebral. A nuestro juicio, este periodo (128 días) sitúa a nuestra población bajo los epígrafes de las fases subaguda y crónica de la enfermedad. Coincidimos con la opinión de Bárcena et al. [12] y Chirivella [190] en lo que respecta a que en esta fase los resultados de los procedimientos de exploración (en nuestro caso por neuroimagen) supondrán la expresión de cualquiera (o la mezcla) de las siguientes situaciones: i) daño

cerebral inducido por el TCE que ha sido reparado completamente; ii) daño cerebral no reparado, estable y daño cerebral en resolución.

Evidentemente la proporción de cada uno de estas posibilidades es una mezcla entre del tiempo transcurrido desde el trauma así como de la instauración y respuesta al tratamiento pertinente. Este hecho adquiere importancia en nuestra serie ya que pacientes que pudieron mostrar una ausencia cambios radiológicos tras el traumatismo (categoría I de la clasificación TCDB), pueden evolucionar en forma de cambios difusos (categorías II a IV). Del mismo modo las lesiones focales quirúrgicamente evacuadas en el periodo postraumático precoz, pueden no evidenciarse cuatro meses después (daño cerebral focal reparado completamente, correspondiente a la categoría I-TCDB), o en este periodo puede aparecer el daño cerebral diferido en forma de cambios difusos (categorías II a IV). Esta consideración adquiere importancia no sólo con el valor pronóstico que de por sí aporta la clasificación TCDB, sino también en el momento de interpretar nuestros resultados.

Aunque pudiera ser relativamente evidente, en este punto es del mayor interés mencionar que la información procedente de este proyecto de investigación ha sido tratada de dos modos diferentes. El primero es el expuesto en la sección de Material y Métodos de esta memoria, y el segundo es la aplicación inmediata de esta información con fines estrictamente asistenciales. Si el primer abordaje es meramente científico condiciona la codificación, el enmascaramiento total, la existencia de multiexploradores, el empleo de la información incluida en el informe y no el análisis exhaustivo de las imágenes, entre otras, el segundo abordaje, mas orientado al paciente, exige de la sesión clínica multidisciplinar, del consenso entre exploradores y de la unificación de la información. De este modo las discrepancias entre procedimientos, generalmente relacionado con la cantidad y ubicación de los cambios metabólicos detectados mediante PET-FDG y la neuroimagen estructural han obligado, en una proporción no despreciable de pacientes, a una segunda lectura de las imágenes anatómicas, en aras de ayudar al rehabilitador en su toma de decisiones. Ha sido en este contexto en el que se

hecho más evidente la necesidad de la interpretación cronológica de los hallazgos.

De algún modo este trabajo se ha desarrollado bajo esa orientación marcadamente clínica. En él ha predominado aumentar la validez externa reclutando un elevado número de pacientes que fueran representativos no sólo de un hospital sino de un área sanitaria amplia; aumentar la homogeneidad de los mismos en su estado clínico mediante una sola puerta de inclusión, y fundamentalmente, simplificando la multitud de variables posibles en aquellas que en la práctica habitual suponen el lenguaje de comunicación entre especialistas. Mediante esta simplificación se obtiene también un beneficio metodológico adicional: minimizar el número de comparaciones posibles entre variables aumenta la potencia de los resultados de las comparaciones realizadas, potencia que a su vez hemos pretendido obtener mediante un elevado tamaño muestral.

En este contexto asistencial, para un neurorrehabilitador [190] los cambios radiológicos no sólo aportan información diagnóstica sobre el número, ubicación, y tipo de lesiones, entre otras, sino que también tiene valor pronóstico. Este hecho fue el que condicionó el empleo de la escala propuesta por el Banco de Datos de Coma Traumático (TCDB) [52], para la codificación de estos hallazgos estructurales.

De algún modo esta clasificación hereda el conocimiento previo (ya relativamente clásico) propuesto a principios de los años 80 por Gennarelli [191] que divide las lesiones postraumáticas del parénquima cerebral en focales y difusas. Si bien esta clasificación hace mención a los cambios histopatológicos ha supuesto la base de su descripción en los hallazgos en neuroimagen estructural y lo es también de los criterios expuestos por el grupo TCDB [192,193]. Aunque la descripción inicial se realizó para la fase aguda del traumatismo estudiada mediante TAC, sigue siendo el lenguaje habitual en la clínica diaria tanto para la fase subaguda como crónica, y para los hallazgos no sólo de TAC sino también de RM. A pesar del paso del tiempo y la mejora en la instrumentación, la aplicabilidad clínica de estos criterios no ha perdido vigencia [74,174].

Este marcado carácter clínico fue el que nos animó en su día a emplear la escala TCDB en el desarrollo del presente trabajo, tanto a efectos de tabulación como de tratamiento analítico, siendo un excelente marco de referencia consensuado frente al que refrendar nuestros propios resultados. Pese a no ser un proceder habitual, otros grupos han empleado este sistema de categorización de hallazgos en ambas técnicas [78,94,174,194]. En este contexto, otra ventaja adicional es que si bien la clasificación TCDB se diseñó inicialmente para la catalogación de lesiones estructurales en fase aguda, las categorías de la misma permiten la reevaluación de la exploración en fases subaguda y crónica. De esta forma, el modo habitual de un neurorrehabilitador para entender los posibles hallazgos radiológicos sigue siendo el mismo en fases agudas que crónicas: lesión focal o difusa, tamaño o extensión y ubicación topográfica [190].

En los últimos años, han surgido numerosos trabajos que confirman el poder predictivo de la TCDB que hoy en día sigue siendo la escala más ampliamente usada, ya que, y de forma global, estima la influencia negativa sobre el pronóstico de las lesiones masivas frente a las moderadas [92], difusas frente a las focales, bihemisféricas frente a unihemisféricas [93], intracerebrales frente a extracerebrales [94], corticales fronto-temporales frente a parietooccipitales [95] y finalmente subcorticales o troncoencefálicas frente a corticales [96].

Otros estudios han demostrado la capacidad de la TCDB para predecir no sólo la situación funcional global sino, también, aspectos concretos de la misma como la capacidad de marcha, la autonomía en actividades básicas de la vida diaria [95], o en los déficits cognitivos o conductuales que pueden aparecer a largo plazo en pacientes que han sufrido un TCE [97,174]. El propio grupo de Wardlaw realiza en el 2002 la primera validación de las categorías propuestas mediante un análisis multivariante con intención predictiva, y entre sus resultados llama la atención por ejemplo que la aparición de lesiones difusas o focales en la imagen estructural no guarda relación directa con la intensidad del traumatismo, así como que las intensidades leves o moderadas de cambios (focales o difusos) no mostraban un pronóstico peor respecto a un grupo normal a diferencia de las intensidades severas [92].

Si bien la clasificación TCDB no ha perdido vigencia, en la actualidad existen grupos [174,190,192,193] que han cuestionado algunos aspectos concretos de la misma ya sea por la arbitrariedad respecto al volumen de las lesiones focales, evacuación o no de lesiones focales en función de disponibilidad de Servicio de Neurocirugía, y criterios subjetivos individuales en la adjudicación de cambios, entre otros. Estos autores proponen en base a su valor pronóstico la reagrupación de algunas de las categoría iniciales, considerando por ejemplo exclusivamente lesiones focales (incluyendo las evacuadas o no) y lesiones difusas leves (TCDB I-II) o moderadas (TCDB III-IV); o entre lesiones con relativo buen pronóstico (difusas I-II y focales no evacuadas) frente a aquellas con pronóstico infausto (difusas II-IV y focales evacuadas).

Tal y como se expuso con anterioridad, aunque la clasificación TCDB se diseñó inicialmente para exploraciones con TAC y en fase aguda [52,192,193], en nuestro trabajo ha supuesto una herramienta de homogeneización de los hallazgos radiológicos, aplicada con el mismo rigor tanto para la TAC como para la RM.

Con independencia de estas consideraciones, los resultados de nuestro trabajo confirman la alta prevalencia de lesiones difusas (62%). De modo global este hallazgo está en consonancia con la gravedad clínica de la población de estudio, ya que son las formas difusas las de mayor prevalencia en el contexto de un TCE-Sv [64,86,195,196] (véase Tabla R7). En nuestra serie, las lesiones difusas tipo II fueron las más frecuentes (31,5%), seguidas por las tipo I (23,4%) y en tercer lugar de frecuencia nos encontramos con las lesiones focales evacuadas (21,6%). El hallazgo menos frecuente de nuestra serie es la lesión difusa tipo IV (2,7%).

En el análisis pormenorizado de nuestros propios resultados llama la atención la existencia de un subgrupo relativamente amplio de pacientes (23,4%) considerados en la categoría I, es decir, lesiones difusas tipo I no visibles en la neuroimagen estructural. Esta no visualización no es sinónimo de la inexistencia de alteraciones, sino que en el caso de que existan, quedan fuera de la capacidad de detección de los procedimientos de estudio empleados. Habitualmente esta categoría hace referencia a la ausencia de

cambios en las fases precoces, fundamentalmente en los términos de ausencia de lesiones focales, aunque es conocido que una proporción no despreciable de estos pacientes acaben desarrollando un patrón difuso que es puesto en evidencia en el estudio de neuroimagen posterior (habitualmente mediante RM) [78]. A nuestro juicio, en el momento de la realización del estudio estructural en nuestra serie, situado a los cuatro meses después del TCE, la categoría I de la TCDB corresponde no sólo con la ausencia de cambios focales y la posibilidad, poco probable, de desarrollo de lesiones difusas, sino con una proporción de lesiones difusas, que por su escaso tamaño e intensidad se han reparado de modo radiológico completo [56,156,196], o no pueden ser puestas en evidencia por los mismos (detección del DAI por la TAC)[77].

Con independencia del inestimable valor pronóstico de la clasificación TCDB en el contexto clínico que nos atañe, las consideraciones a lo largo del presente trabajo pusieron de manifiesto algunas limitaciones para su empleo. Así por ejemplo, si en la gestación del presente trabajo se contempló la posibilidad de estratificar nuestra población en base a las categorías ofrecidas por el TCDB, la distribución de frecuencias en cada una de ellas ha desestimado dicha estratificación, dada la considerable diferencia de pacientes en cada una de las categorías ya que la mayor parte de los casos pueden incluirse bajo los epígrafes de formas difusas, Este hecho ha condicionado que exista una clara dificultad para contrastar los hallazgos de la neuroimagen funcional con los neuroestructurales bajo estos criterios de clasificación. Aunque se ha dado una relativa facilidad para realizar la comparación de las lesiones focales, no ha ocurrido lo mismo con las lesiones difusas, con independencia de su categoría.. Este hecho nos indujo a unificar las categorías focales en un subgrupo único, conformado por algo más de un tercio de nuestra población, frente a las categorías difusas.

Si bien nuestra población puede subdividirse acorde a lo expuesto, la exploración con PET-FDG no permite la síntesis de esta información en términos focales o difusos al modo de los procedimientos estructurales. Esta problemática en nuestro trabajo es compartida por otros grupos de investigación, que junto a la clasificación TCDB incluyen una descripción

pormenorizada de los mismos según su distribución topográfica [78,190,197, 198], empleando para ello patrones similares de descripción.

En nuestro grupo de estudio las regiones cerebrales más frecuentemente afectadas corresponden con estructuras corticales, especialmente los lóbulos frontales (>temporales > parietales) con una relativamente baja afectación subcortical y una nula afectación cerebelar, y globalmente apreciándose cierto predominio sobre el lado izquierdo. Estos hallazgos no difieren significativamente de los descritos por otros autores. Al igual que en nuestro grupo, son relativamente infrecuentes los hallazgos a nivel de lóbulo occipital, cerebelo y regiones subcorticales [77,94,156,195].

Al contrastar nuestros resultados con la información recogida apreciamos ciertas discrepancias, principalmente en lo concerniente a: i) número de lesiones observadas y ii) diferencias entre la sensibilidad de detección de las mismas entre la TAC y la RM.

En primer lugar, nuestra población global muestra un promedio de 2,11 lesiones por paciente, algo superior al 1,7 descrito por ejemplo por el grupo de van der Naalt y colaboradores [77], una vez recalculado de sus datos originales), o el 1,14 expuesto por Lagares y colaboradores [78] también recalculado de sus datos originales). En nuestra opinión una posible explicación para esta diferencia asienta en la gravedad de los pacientes estudiados por ambos grupos. Al igual que la mayoría de las series consultadas, estos autores incluyen en sus grupos a pacientes con formas moderadas de TCE, estimadas tanto por la ECG al evento traumático como por escalas en su control evolutivo. Respecto a otros trabajos, nuestra serie no incluye este estrato clínico de pacientes, correspondiéndose con formas más graves de esta nosología, gravedad que no sólo se evidencia en la situación clínica del paciente, sino también en su iconografía.

El segundo aspecto de estos resultados es la ausencia de diferencias significativas, aunque sí una tendencia a la misma, entre el número de lesiones detectadas mediante TAC y RM. No ha lugar repetir lo anteriormente expuesto a este menester, si acaso recordar que en nuestra opinión, este hallazgo puede considerarse un resultado, si no falso, cuando menos fortuito, fruto de un marcado sesgo de selección de los pacientes en base a su

gravedad clínica, la amplia dispersión de los valores medios y un diferente número de pacientes en cada subgrupo.

Cuando la población global se subdivide acorde al tipo de cambios radiológicos ya sean focales o difusos, no se aprecian grandes diferencias con lo anteriormente expuesto. En términos generales los pacientes con lesiones focales muestran un valor discretamente mayor de lesiones por paciente (2,37), respecto al subgrupo de pacientes con lesiones difusas (1,85), algo relativamente esperable en base a los propios criterios de clasificación. De igual modo las áreas corticales muestran un mayor número de lesiones, afectando principalmente a corteza frontal y temporal, con relativa ausencia de cambios a nivel cerebelar y subcortical. El posible significado de estos hallazgos se discute junto a los cambios en la neuroimagen funcional que se desarrolla a continuación.

El consenso general acepta la utilidad de los procedimientos de imagen estructural y especialmente la TAC durante la fase aguda de un TCE, ya que permite realizar un diagnóstico preciso, ayuda en la toma de decisiones terapéuticas oportunas y aporta además un inestimable valor pronóstico [174]. Sin embargo, en las fases crónicas del proceso y en el control evolutivo de los pacientes, los procedimientos basados en el estudio funcional del cerebro han mostrado ser de mayor utilidad. Coincidimos con Belanger [77] en que probablemente su capacidad diagnóstica reside en la exploración de los cambios fisiopatológicos diferidos del TCE, que asientan a nivel sub-anatómico, más que en los propios cambios estructurales secundarios a dicho evento. Si bien existe cierto acuerdo a este respecto, no está claro el papel de estos procedimientos en el control clínico de los pacientes: predicción pronóstica, monitorización evolutiva, capacidad de orientar hacia dianas terapéuticas precisas, entre otros. [77,86,194,195].

Desde el campo de la Radiología Diagnóstica se propone el empleo de la RM funcional, la **espectroscopia por RM** así como la RM de difusión que han sido brevemente descritas en la introducción de esta memoria (apartados 1.5.4.1. y 1.5.4.3. de la introducción). Aunque es plausible pensar que este escenario va a modificarse en breve gracias a la progresión tecnológica de estos equipos, por el momento suponen una ventana a la investigación más

que una herramienta de amplia difusión clínica. Como ya se ha mencionado con anterioridad, entre sus principales inconvenientes se encuentra la limitación de realizarse en pacientes que precisan soporte vital, debido al propio instrumental, y al relativamente largo tiempo de adquisición.

Alternativas a estos procedimientos se proponen desde la Medicina Nuclear el estudio de la perfusión cerebral mediante la **tomografía por emisión de fotón único (SPECT)** y la valoración del metabolismo glucídico usando la tomografía por emisión de positrones con FDG (PET-FDG).

La SPECT de perfusión es una técnica ampliamente disponible, pero frecuentemente infrutilizada en el estudio de los TCE. Es bien conocido que flujo y metabolismo cerebral están acoplados en la mayor parte de las enfermedades, por lo que el SPECT de perfusión es un indicativo del estado funcional neuronal; sin embargo, en algunas fases agudas de determinadas patologías (accidentes cerebro-vasculares, TCE), se produce un desacoplamiento entre ambos parámetros, por lo que el valor del SPECT en la fase aguda del TCE es limitado. A pesar de esta limitación, existe una amplia evidencia bibliográfica que apoya que con el SPECT de perfusión en los TCE se detectan un mayor número de alteraciones que con la TAC [106,191] y que en la fase crónica de la enfermedad la proporción de hallazgos entre prueba funcional (SPECT) y estructural (TAC) alcanza el 5:1 [199], proporción similar a la encontrada en nuestra serie.

La SPECT de perfusión también ha demostrado su utilidad en la valoración pronóstica de estos pacientes. Así, los pacientes con grandes lesiones y defectos múltiples muestran un peor pronóstico que aquellos cuyas lesiones son pequeñas o ausentes. Bavetta y colaboradores concluyen que los resultados de la SPECT de perfusión cerebral tienen un valor pronóstico más preciso que los de las técnicas estructurales [200]. Por otro lado, existen estudios que correlacionan los resultados de la SPECT de perfusión con manifestaciones clínicas precisas. Así, Oder y colaboradores han descrito que la disminución de la perfusión de los lóbulos frontales era un hallazgo frecuente en los pacientes con comportamientos desinhibidos, existiendo una significativa correlación entre el descenso de flujo en el hemisferio izquierdo y el aislamiento social [201]. También describieron la asociación entre una

disminución de flujo en el hemisferio derecho con la existencia de comportamientos más agresivos, mientras que los defectos de perfusión frontales y talámicos se relacionaban con alteraciones de las funciones ejecutivas. Las interconexiones entre las áreas corticales de asociación y el tálamo producen alteraciones secundarias en estas áreas cuando existe una alteración primaria de alguna de ellas.

Los cambios en la SPECT también han sido utilizados en peritaciones medico-legales como evidencia para apoyar los datos clínicos o los resultados de los tests neuropsicológicos, aunque sus hallazgos en ausencia de otros datos tienen una validez restringida, ya que las alteraciones que pueden observarse con la SPECT de perfusión no son específicas de los TCE [202,203].

Pese a que la mayor parte de los autores llegan a conclusiones similares, hasta el momento se carece de un trabajo que incluya una amplia serie de pacientes, con un espectro lo suficientemente amplio de la patología. Del mismo modo, los diferentes trabajos muestran una marcada heterogeneidad metodológica que limita la posibilidad de realizar un meta-análisis al respecto, fruto del cual pudiera fundamentarse la ubicación de la SPECT de perfusión cerebral en los algoritmos diagnósticos de estos pacientes.

En este contexto asistencial, la disponibilidad de equipos PET ha supuesto un considerable avance en este sentido. Si bien las primeras descripciones pudieran considerarse dentro del área de la investigación (principalmente con la intención de comprender “in vivo” los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a este proceso), la relativa difusión de la tecnología PET ha favorecido la aparición de las primeras series con una casuística suficiente. Este desarrollo ha determinado cierto desplazamiento del empleo de la SPECT de perfusión a favor de la PET-FDG, condicionado también por una mayor sensibilidad de detección y resolución espacial de los equipos.

La propia idiosincrasia de la exploración PET-FDG ha determinado algunas modificaciones metodológicas que pudieran haber influido sobre nuestros resultados y que nos permitimos mencionar en esta discusión.

En primer lugar, el incremento de resolución espacial mencionado, en nuestro proceso de investigación ha condicionado un problema adicional

ligado al tamaño de las lesiones observadas. De este modo la existencia de pequeñas lesiones pueden quedar no contempladas en la valoración global de la región cerebral seleccionada y por lo tanto, producirse una subestimación de las mismas. Es decir, se ha considerado, por ejemplo, que existía una afectación del lóbulo frontal derecho cuando la lesión ubicada en él mostraba un tamaño e intensidad relevante no cuando existía en su seno una pequeña área focal hipometabólica. Del mismo modo, tal como se expuso en la introducción de esta memoria apartado 1.5.4.6.7.), desde el punto de vista del metabolismo glucídico el cerebro se comporta como un área hipermetabólica, es decir “caliente”. Por lo tanto existe cierto sesgo profesional en la consideración como patológicas las áreas hipometabólicas (o “frías”). Bajo este modo de proceder habitual, el desarrollo del presente trabajo evidenció la existencia de áreas hipermetabólicas, especialmente relevantes son las relativas al tejido cerebral circundante. Esto ha acaecido especialmente en la valoración del vermis cerebeloso. Este hecho nos obligó a redefinir el concepto operacional de región afecta, considerándose ésta tanto en términos de hipometabolismo como de hipermetabolismo.

En este sentido también puede haber inducido un sesgo el empleo de variables dicotimizadas -alterado vs. Normal- expresadas como índices de afectación (1 vs. 0). Este método no contempla la posibilidad de categorías intermedias, introduciendo así una medida de subjetividad en el análisis. Esta pérdida de espectro en la intensidad del hallazgo se puede ver agravada con otro aspecto metodológico con influencia potencial en nuestros resultados y que guarda relación con el proceso de asignación de la afectación topográfica -empleo de regiones corticales relativamente extensas-, más limitante en la valoración de las regiones talámica y/o cerebelosa y en su adjudicación como homo- o contralateral. Para ello, se ha designado como “hemisferio dominante” aquel en el que la PET-FDG muestra un mayor número de lesiones. Utilizamos este mismo criterio para la asignación del lado en las lesiones subcorticales y/o cerebelosas o bilaterales y asimétricas. En su momento se optó por dicho método de tabulación en base a que por un lado se corresponde con el modo habitual de comunicarse los especialistas vinculados a esta patología, y por otro permitía la comparación de nuestros

resultados con los expuestos por otros trabajos afines [188,198]. Pese a los resultados obtenidos, la percepción del grupo de trabajo es que esta metodología ha mostrado ser relativamente grosera y que en base a los mismos, cabe plantearse un procedimiento de abordaje que aporte información más sutil tanto en términos de la topografía de los hallazgos, como en la intensidad de los mismos. Algunos comentarios relevantes a este respecto se muestran al final de la Sección de Discusión).

Si bien las consideraciones realizadas hasta ahora tienen interés desde el punto de vista metodológico, y de algún modo pueden incidir en la validez de nuestro trabajo, a nuestro juicio no restan relevancia a los resultados obtenidos, que se discuten a continuación.

Probablemente debido a la gravedad clínica de la serie de pacientes incluida en la nuestra, ningún paciente estudiado pudiera considerarse como normal, o cuando menos con ausencia de alteraciones significativas. La PET-FDG identificó alteración glicolítica cortical en el 96,3% de los pacientes y subcorticales en el 77%. Aisladamente estas cifras ya son de por sí elocuentes, pero lo son aún más si se recuerda que aproximadamente un cuarto de los individuos de nuestra serie de estudio no mostraba cambios radiológicos (Categoría TCDB-I). Esta diferencia se magnifica aún más si observamos que en el global de nuestra población, el promedio de áreas detectadas por la PET-FDG por paciente, fue casi el triple (2,204) de las evidenciadas por la neuroimagen estructural. Si este cálculo se realiza exclusivamente para los pacientes con un patrón difuso en la imagen estructural esta ratio alcanza el 3,03, una cifra nada desdeñable si se recuerda que este subgrupo corresponde con la proporción principal de pacientes de nuestra población (62,1%).

En base a estos hallazgos, parece razonable pensar que de algún modo la imagen con PET-FDG supone un testimonio del daño cerebral diferido tras un TCE-Sv, y que este hallazgo probablemente refleje con mayor fidelidad que los procedimientos estructurales convencionales, la situación real del daño cerebral. Esta idea ya fue propuesta prácticamente desde las primeras series publicadas [164,205,206], y posteriormente ha sido refrendada por la mayoría de los grupos de investigación [9,77,86,162,207]. Nuestro trabajo no hace más que aportar información adicional en esta misma dirección.

Al igual que con los procedimientos estructurales, la aplicación de la técnica PET-FDG ha puesto de manifiesto que las áreas corticales afectadas con mayor frecuencia en forma de áreas de hipometabolismo han sido los lóbulos frontales y temporales. Si bien, este hecho podría interpretarse en términos de “coincidencia”, nuestro análisis de concordancia muestra un índice kappa muy bajo al comparar ambas exploraciones, si bien algo mayor al incluir exclusivamente los pacientes con lesiones focales. Este bajo índice de concordancia obtenido, tiene a nuestro juicio un doble origen: por un lado pudiera tratarse de la diferencia entre el número de lesiones detectadas por uno y otro procedimiento en cada región de interés contemplada, y por otro, originado por la escasa afectación neuroestructural de las regiones cerebelosas y subcorticales. Dadas las repercusiones de estas “discrepancias” nos permitimos considerarlas de modo independiente.

La afectación de corteza frontal y temporal pudiera considerarse el hallazgo más constante al hablar de la neuroimagen del TCE, con independencia incluso de la gravedad del mismo [76,77,86,195,208]. Al igual que Lagares et al. [78] y otros autores [92,174,192], consideramos diferente el hecho de que dicha lesión se manifieste de forma focal o de forma difusa. En nuestra serie la corteza frontal es la que muestra aisladamente un mayor índice de concordancia (kappa próximo al 0.5) con independencia del subgrupo, seguida de la corteza parietal, con mayor asociación entre procedimientos en el subgrupo de lesiones focales. Este hallazgo probablemente asiente en la propia fisiopatología del evento traumático. De algún modo los aspectos fisiopatológicos subyacentes ya han sido esbozados en la Introducción de esta memoria, aunque para la discusión de nuestros resultados puede ser de especial ayuda la relativamente clásica interpretación gráfica de esta fisiopatología realizada por Graham y colaboradores et al, [209].

Al igual que otros autores consideramos que la lesión de dichas áreas corresponde con los puntos de contusión ya sean por efecto golpe o golpe-contragolpe, y probablemente se expresen en los procedimientos de neuroimagen de modo predominante como lesiones focales [12]. Es esta lesión

contusiva primaria la que en las fases diferidas condicionará un componente inflamatorio reparativo, responsable de los cambios estructurales y en una mayor intensidad y extensión, de los funcionales. Así, en consonancia con nuestros resultados, las lesiones focales predominan en los lóbulos frontales, temporales y parietales, y corresponden tanto a la contusión del parénquima sobre la bóveda craneal y el macizo temporal como a su proceso de reparación. Estas lesiones focales resultan relativamente fáciles de identificar por las técnicas de neuroimagen estructural, razón por la que no sorprende una mayor coincidencia de procedimientos en dichas áreas.

Otro aspecto de consideración es la diferencia numérica en la detección de las lesiones cuando se consideran los diferentes procedimientos. A nivel cortical, la PET-FDG duplica el número de áreas respecto a la neuroimagen estructural. Coincidimos con van der Naalt [210] en que una posible interpretación de este hecho está en la propia evolución del TCE-Sv. En este punto es importante recordar que nuestra exploración se ubica clínicamente en una fase subaguda-crónica de la enfermedad lo que supone que una proporción desconocida de cambios morfológicos han podido ser reparados en el momento de su estudio [195,208]. La reparación de los mismos se evidencia en forma de una ausencia de hallazgos en una imagen estructural convencional. Probablemente si estos pacientes se exploraran no con una RM en sus secuencias habituales, sino mediante RM funcional, por ejemplo la RM de difusión o de tensor de difusión, se pondrían de manifiesto hallazgos ausentes en las secuencias estandarizadas, al menos esta es la idea que aportan las series recientes que emplean la RM funcional en el estudio del TCE [179,208,211]. Es decir, la reparación “visual” de lesiones estructurales no es sinónimo de una ausencia de lesiones funcionales, y que éstas pueden por lo tanto ser evidenciadas, al menos lo son en nuestra serie, mediante PET-FDG [9,76,77,86,172,195]. De algún modo la propia clínica del paciente también es expresión de esta situación. Nuestro grupo se suma a la reflexión realizada por Duckworth [86] en su excelente revisión sobre el tema recientemente aparecida, a esta apreciación cabe añadir una variable temporal ya mencionada y es que las alteraciones funcionales pueden persistir durante meses después del TCE pese a la reparación estructural [86,212,213],

y que esta persistencia de hallazgo a su vez se asocia a un peor pronóstico neurocognitivo [86,213,214].

A nuestro juicio, junto al argumento anteriormente expuesto, existe otro componente para interpretar esta diferencia numérica entre regiones corticales afectas. La estimación del metabolismo glucídico por la PET-FDG refleja en un paciente traumatizado tanto la existencia de un área primaria de lesión, como la hipofunción, y por tanto hipometabolismo, de otras áreas implicadas y distantes pero incluidas en el circuito funcional, por lo que una corteza distante que no recibe una señal nerviosa desde el área primaria está en situación de hipometabolismo por desaferentización. Dada la posible relevancia de este fenómeno en nuestra serie, este aspecto se discute en párrafos subsiguientes.

Intuitivamente se esboza la hipótesis, difícilmente demostrable, de que probablemente cada procedimiento funcional suponga una ventana a través de la cual obtener la imagen de un aspecto fisiopatológico concreto, pero diferentes en función al propio fundamento físico y bioquímico de cada técnica. La falta de concordancia entre procedimientos y la discrepancia entre los mismos, principalmente en lo que respecta a presencia de cambios funcionales sin cambios estructurales, apoyan esta hipótesis. Otros autores empleando técnicas funcionales de RM también obtienen resultados en términos similares [211], si bien los trabajos empleando ambos procedimientos funcionales son escasos, se sigue manteniendo cierto grado de discrepancia entre los hallazgos evidenciados por la RMf y la PET-FDG [195,211]. Coincidimos con la valoración realizada por Coles y colaboradores [215] sobre el valor complementario de cada procedimiento de exploración, en su caso la PET con Flumazenil y la espectroscopia con RM.

Un paso adelante en este planteamiento, y siguiendo lo propuesto por Graham [209] pudiera hacerse en el contexto de las lesiones difusas.

En la actualidad se acepta que el principal componente etiopatogénico de las lesiones difusas lo constituyen los fenómenos de aceleración-desaceleración o rotación del parénquima cerebral dentro de la estructura ósea del cráneo. Los trabajos clásicos de Prudenz en 1946 en los que reemplazó la mitad superior del cráneo de monos con plástico transparente y

filmando la parte superior del cerebro moviéndose y distorsionándose durante un TCE, supusieron el sustrato experimental para demostrar que la rotación encefálica era el factor etiopatogénico dominante de los daños difusos por contragolpe [12]. El efecto final de estos fenómenos mecánicos recae, de modo predominante, sobre la sustancia blanca por efecto de la torsión y estiramiento de los axones ante fuerzas rotacionales de progresión centrípetas, estas alteraciones suponen a su vez el fundamento del daño axonal difuso (DAI) [78,188]. Estas lesiones se muestran como cambios difusos y pueden pasar desapercibidos, o ser visibles sólo de forma parcial y durante un tiempo limitado con técnicas de neuroimagen poco sensibles o incluso con técnicas de neuroimagen avanzadas si no se emplean secuencias específicas [86].

Recuérdese que todos los pacientes incluidos en nuestro estudio habían sufrido un TCE severo y que actualmente se acepta, que cuanto mayor es la intensidad del TCE, mayor será el vector de fuerza rotacional de progresión centrípeta generado, y por lo tanto mayor será la profundidad de aparición de las lesiones de DAI. En nuestra serie, todos aquellos pacientes evaluados mediante PET-FDG y que tuvieron alteraciones corticales también las tuvieron subcorticales, hecho que no se observa cuando la valoración se realiza con la neuroimagen estructural y que creemos, está más en consonancia con la realidad clínica del paciente. En términos generales este hallazgo no es sorprendente ya que está relativamente consensuado [216] que existe una relación entre la profundidad de las lesiones, mas frecuentes en estos pacientes, y la duración de la estancia hospitalaria, que es a su vez estimador indirecto de la gravedad de las lesiones. De acuerdo con el modelo propuesto por Ommaya [78], el trastorno de la conciencia tras el trauma sería proporcional a la energía del traumatismo y secundaria a la lesión cerebral, afectando ésta a estructuras más profundas a medida que la energía de impacto es mayor. La lesión de estructuras cada vez más profundas, según un gradiente centrípeto desde la convexidad hasta el tronco, sería responsable del peor nivel de conciencia gradual de los enfermos expuestos a traumas de mayores energías. Nuestros hallazgos a nivel subcortical, estructuras

anatómicamente más profundas, sugieren que la PET-FDG refleja y explica mejor los fenómenos fisiopatológicos de los TCE-Sv.

La severidad del TCE, justifica la presencia de alteraciones en el metabolismo cerebral del 100% de los pacientes estudiados y la elevada frecuencia de afectación de estructuras subcorticales, fundamentalmente las talámicas. La afectación de estas estructuras profundas, resulta especialmente relevante ya que actúan como nodos de enlace entre las diferentes áreas corticales y subcorticales, y a la vez asumen el papel de nodo de conexión entre las vías encargadas de mantener el nivel de alerta, conciencia y atención. En base a esto, hoy en día se acepta que las lesiones subcorticales, suelen tener una relación más directa con la recuperación final que la presencia y el volumen de lesiones cerebrales focales [217]. Nuestros resultados muestran una muy baja sensibilidad de las técnicas morfológicas para la detección de las alteraciones en las estructuras subcorticales - estriado, tálamo- en contraste con lo objetivado en la PET-FDG, tanto en las lesiones focales como en las lesiones difusas.

Globalmente nuestros hallazgos no difieren de los descritos por la mayor parte de los autores que han investigado esta problemática [76,141,153-5]. Coincidimos con los comentarios que a este respecto realiza Meeting [76] en su reciente revisión. Con independencia del patrón radiológico, un hematoma epidural o subdural pueden inducir una extensa reducción en el metabolismo tanto de la corteza adyacente como contralateral. En estas entidades, el DAI secundario puede causar hipometabolismo a distancia a nivel de la corteza parieto-occipital [153,157]. En nuestra serie de individuos bajo estudio, lesiones de este tipo fueron evidenciadas hasta en un cuarto de los pacientes con lesiones difusas y en un quinto de los casos con cambios focales. Al igual que se viene comentando, en nuestra serie estos hallazgos fueron puestos en evidencia con mayor frecuencia por la PET-FDG que con los procedimientos estructurales, con una proporción 3:1 en el subgrupo difuso y de 1,6:1 en el subgrupo focal. Estas discrepancias relativas entre procedimientos estructurales y funcionales observadas en nuestra serie han sido puestas en evidencia por otros autores incluso en formas más leves del TCE [165,218]

De algún modo nuestro trabajo remeda la evolución histórica de la investigación por neuroimagen en el TCE. Los estudios iniciales mostraban una relativa discrepancia entre la ausencia de cambios radiológicos focales y el estado clínico del paciente. Estas diferencias supusieron en su día el fundamento de la hipótesis acerca de la existencia de lesiones difusas estructurales. Una respuesta a esta hipótesis es la planteada por el *Traumatic Coma Data Bank* al proponer su clasificación [52,91]. Siguiendo esta línea de argumentación cabe describir en términos de discrepancia la ausencia de hallazgos radiológicos y el estado clínico del paciente, en nuestro caso observado en las formas graves del TCE. El paso siguiente es por tanto plantear como hipótesis si existen lesiones no evidenciables por los procedimientos estructurales que pueden condicionar el estado clínico del paciente. Esta hipótesis es la que sustenta nuestro trabajo y la respuesta a la misma es la investigación en términos funcionales de esta patología. Nuestros resultados sugieren, en consonancia con algunos autores [217], que una posible explicación, o al menos parcial, a la situación clínica del paciente no resida tanto en los cambios corticales sino en los subcorticales, incluyendo en esta consideración a las repercusiones de las lesiones que asienten en la sustancia blanca [215].

En nuestro grupo de estudio las **lesiones subcorticales** han duplicado prácticamente a las lesiones corticales. La región subcortical más frecuentemente alterada en la exploración PET-FDG ha sido el **tálamo**, y concretamente el homolateral al lado cerebral más afecto (91%). Este hallazgo no difiere de lo descrito en otros estudios publicados en la literatura [188]. La correcta valoración de esta estructura encefálica, es relevante ya que junto a la corteza cerebral juega un papel importante en el análisis e integración de las funciones sensitivas, de todas menos de la olfativa, también participa en el control motor y en procesos psicofuncionales superiores a nivel de atención, memoria, emoción, lenguaje y función ejecutiva [211]. Estudios realizados en animales de experimentación empleando ratones jóvenes han demostrado que incluso en el caso de un TCE leve se pueden llegar a producir una profunda muerte neuronal apoptótica en el córtex y en el tálamo anterior así como un daño axonal severo en los tractos subcorticales de la sustancia

blanca, poniendo de manifiesto las zonas más vulnerables: la corteza cingulada, el cuerpo calloso y la cápsula externa [219]. Si bien nuestro grupo de estudio corresponde con formas de mayor gravedad de traumatismo, nuestros resultados también evidencian esta afectación talámica, identificada en una mayor proporción a la realizada por la neuroimagen estructural. Para algunos autores esta afectación talámica guarda estrecha relación con el estado de conciencia del paciente, y de hecho se ha comprobado la existencia de este hipometabolismo talámico en un gradiente creciente de intensidad en las fases profundas del sueño REM individuos normales bajo anestesia general [49,50,52,220] y pacientes en estado vegetativo de origen no traumático [156].

En cuanto a la afectación en **cerebelo**, se ha objetivado con relativa frecuencia en los estudios de neuroimagen funcional, pero no con las técnicas morfológicas; este fenómeno lo hemos constatado tanto en las lesiones focales como en las difusas, aunque con más frecuencia en estas últimas. En las lesiones focales con alteración cerebelosa, el 72% muestran afectación del cerebelo contralateral, el 24% del ipsilateral y en el 4%, bilateral. Por contra, cuando estudiamos las lesiones difusas, la afectación cerebelosa se hace menos asimétrica, presentado hipometabolismo cerebelar contralateral solamente el 45% de los casos, afectación homolateral en el 41% y en el 14%, bilateral.

Al igual que en otras nosologías, el hipometabolismo a nivel de cerebelo puede incluirse dentro del fenómeno de la diasquisis. Las primeras descripciones del mismo se realizaron en la década de los 50 por el grupo de Kempinsky [221]. Cuatro son las características que definen el fenómeno de la diasquisis: i) afectación de áreas cerebrales alejadas del lugar de la lesión primaria, ii) pérdida de la excitación de dichas áreas, iii) existencia de vías que conectan los lugares de la afectación primaria con los de la secundaria y iv) la reversibilidad del fenómeno con el tiempo. Esta última característica no se cumple en algunas ocasiones, por ejemplo en las lesiones crónicas en las que pueden llegar a producirse fenómenos de atrofia [195,222].

Junck y colaboradores en 1988 [223], realizando estudios con FDG, describieron que las lesiones del lóbulo frontal se asociaban a un descenso del

metabolismo cerebeloso contralateral. Mas tarde, Niimura y colaboradores . [224] confirmaron la afectación del cerebelo contralateral en los casos de lesiones frontales y parietales, definiendo la diasquisis cerebelosa cruzada como un descenso en el flujo y en el metabolismo en el cerebelo contralateral objetivado en la imagen neurofuncional como consecuencia de un insulto cortical. Estos resultados subrayan la importancia de las conexiones de la vía córtico-talámica-cerebelosa [225-28]. En términos generales se acepta que el origen de la diasquisis cerebelosa asienta en la disrupción funcional tanto de esta vía como de la vía córtico-ponto-cerebelar [229-31].

En relación a lo descrito por otros autores [188,220] en nuestra serie contemplada de modo global, no se aprecia de modo definitivo el claro carácter “contralateral” del hipometabolismo cerebelar, exigiendo de algún modo el análisis paciente a paciente. Cuando se contempla exclusivamente el subgrupo de pacientes con lesiones predominantemente focales, especialmente en las corticales, sí se confirma la presencia de diasquisis cerebelar cruzada hasta en el 72% de los pacientes, sin embargo en el subgrupo con predominio de cambios difusos este hipometabolismo cerebelar contralateral aparece exclusivamente en el 45% de los casos, siendo homolateral en el 41% y bilateral en un no despreciable 14%. Nuestros resultados apoyan que la desaferentización neocortical supone una proporción importante en la génesis de este hipometabolismo cerebelar.

Coincidimos con Hattori y colaboradores [220] en que una argumentación similar puede realizarse como interpretación plausible a las relaciones de lateralidad entre los cambios descritos a nivel cerebelar y talámico. En el subgrupo de pacientes con lesiones focales la ausencia de aferencia de señal desde la corteza induciría hipometabolismo talámico ipsilateral, vía no decusada, y cerebeloso contralateral. Sin embargo en la subpoblación con lesiones difusas dicha predominancia hemilateral se difumina en base a la coexistencia de un daño axonal difuso a nivel de las propias vías.

Probablemente en este sentido un trabajo relevante sea el realizado por el grupo de Hattori y colaboradores [220] que describen con relativa frecuencia hipometabolismo subcortical a nivel estriatal y talámico en un

grupo de pacientes con TCE, pero sólo encuentran cambios en forma de hipometabolismo a nivel de cerebelo y troncoencéfalo en el subgrupo de casos con disminución de la consciencia (estado semi-vegetativo). Probablemente la gravedad de nuestra población de estudio condicione la alta frecuencia de aparición de estos cambios en nuestra muestra. Sin embargo, no todos los autores refieren esta asociación entre afectación cerebelosa y gravedad [196], y se decantan por las repercusiones funcionales a distancia de la afectación cortical. En este sentido, un resultado que llama la atención de la primera serie mencionada [220] es la ausencia de correlación entre la tasa metabólica a nivel subcortical, tálamo, tronco-encéfalo y cerebelo con la información proporcionada por el ECG, un hallazgo similar al encontrado en nuestra serie, en el que sólo las lesiones corticales mostraban una correlación significativa con la ECG. En ambos trabajos, al igual que en el nuestro la presencia de cambios subcorticales no constituye un hallazgo aislado e independiente, sino que suele estar asociado a cambios metabólicos en otras regiones cerebrales. Estos autores, y nuestro propio grupo de trabajo coinciden en la dificultad de determinar qué área es la causa y cuál el efecto [196,220].

En otro orden de cosas, cabe preguntarse, también, cómo debe encuadrarse al hipermetabolismo observado a nivel del vérmix cerebeloso. Y es que éste es de más difícil interpretación ya que en las personas normales tanto el cerebelo como en el vérmix muestran de forma característica una baja captación de FDG en comparación con la corteza cerebral o las estructuras subcorticales. En la literatura, y a este respecto, Lupi et al [232] hallaron que el hipermetabolismo vermiano era un hallazgo muy frecuente y constante en el daño cerebral secundario al TCE e independientemente de la naturaleza del traumatismo, sin embargo, este hallazgo en nuestra serie es menos frecuente que lo descrito por estos autores. Sólo lo hemos observado en el 11% y el 17% de los casos con hipometabolismo cerebeloso bilateral y lesión focal o difusa, respectivamente. A este respecto, nuestros resultados no coinciden con lo expuesto en la literatura en cuanto a la frecuencia de aparición, pero si coincidimos en que la observación se ha producido en el contexto de un hipometabolismo cerebeloso bilateral. Hecho que, nos obliga a plantarnos si el hipermetabolismo vermiano pudiera no ser más que una falsa

interpretación condicionada por la baja actividad de ambos lóbulos cerebelosos o bien, tal y como apunta Lupi et al [232], que pudieran estar relativamente preservadas unas vías metabólicas alternativas.

En términos globales los resultados procedentes del estudio de **concordancia** no sorprenden y a nuestro juicio existe una secuencia argumentativa relativamente simple, que a su vez es vertebradora de los presentes comentarios: una población con un TCE-SV, en fase clínica subaguda y crónica, tendrá una mayor proporción de lesiones difusas y secundariamente una mayor proporción de lesiones subcorticales. El grado de concordancia entre los hallazgos de la neuroimagen morfológica y de la neuroimagen funcional fue muy bajo (Kappa 0.17), aunque ligeramente superior para las lesiones focales (Kappa 0.20), en relación a las difusas (Kappa 0.14). De modo general, todas las lesiones estructurales mostraron un correlato funcional, con independencia de la intensidad y extensión del mismo, a excepción de las ubicadas en sustancia blanca, que como es bien conocido no pueden ser puestas de manifiesto con la PET-FDG. Frente a esto, una proporción considerable de pacientes con hallazgos funcionales no han evidenciado cambios estructurales. Esta diferencia numérica, ya mencionada anteriormente en otros párrafos de esta discusión, justifica de por sí la falta de concordancia estadística.

Con independencia de las posibles interpretaciones en términos de validez diagnóstica de esta diferencia numérica en los hallazgos detectados estructural y funcionalmente en nuestra población de estudio, cabe realizar algunas consideraciones a este respecto en términos de relevancia clínica.

Durante el proceso de diseño del estudio y tras la inclusión de los primeros 50 pacientes se procedió a un análisis preliminar de los datos con el fin de realizar un control sobre nuestro procedimiento. De la valoración de los mismos se decidió, como ya se ha comentado en el apartado de Material y Métodos, minimizar el número de variables de análisis y realizar la selección de los test clínicos más adecuados. Estos resultados preliminares, así como otros aspectos recabados, fueron en su día motivo de publicación [9]. Gracias a esta auto-evaluación se pudo seleccionar de la batería exploratoria completa referente a la intensidad del TCE -tiempo en coma, tiempo en

amnesia post-traumatismo, Escala de Coma de Glasgow- y de los test funcionales y de discapacidad global -Índice de Barthel modificado, Differential Outcome Scale y la Care and Needs Scale- aquellos elementos que guardaban una relación estadísticamente significativa con la evaluación inicial de la PET-FDG. En cuanto a la correlación entre la afectación del metabolismo cerebral evaluado mediante PET-FDG y las variables de intensidad del TCE, la única que estableció una relación estadísticamente significativa con el grado de lesión cortical y total fue la Escala de Coma de Glasgow [9], hallazgo corroborado por otros autores [233]. De los tests sobre las variables funcionales y de discapacidad global, los que obtuvieron mejores correlaciones fueron el Índice de Barthel modificado (Barthel-m) [9] y la Differential Outcome Scale, con resultados similares. Y de estos dos, nuestro grupo de trabajo se decantó por el índice de Barthel-m ya que ese un instrumento especialmente útil en rehabilitación, pese a sus limitaciones, ya que otros índices alternativos no han demostrado ser más ventajosos [169]. Otra razón para su elección es que existen evidencias indirectas que permiten realizar valoraciones de la llamada “validez del concepto o de constructor”, que es por la que se presume una asociación entre esta medida y otras con las que hipotética está relacionada. Se ha observado que el Índice de Barthel es un buen predictor de mortalidad en la medida que esta asociación se establece porque la discapacidad es una condición que presenta una asociación fuerte y consistente con una mayor mortalidad. La evidencia empírica ha probado que el Índice de Barthel es capaz de detectar un progreso o deterioro en ciertos niveles del estado funcional, aunque su capacidad para detectar cambios extremos este limitado [234-236].

En nuestra serie, la situación clínica del paciente estimada desde la gravedad del evento traumático (ECG) o de la situación clínica del paciente en términos de dependencia (Barthel-m), sólo mostró una correlación significativa con los hallazgos evidenciados en la PET-FDG, y en concreto respecto al grado de afectación del metabolismo cerebral total y con el número de lesiones corticales. Nuestros hallazgos no difieren sustancialmente de lo ya descrito por otros autores que refieren una buena correlación entre el metabolismo cerebral global y la ECG [141,157], si bien dichos trabajos se

refieren a poblaciones con una gravedad de traumatismo leve a moderado ($ECG \leq 13$), y nuestro grupo de pacientes contiene las formas más severas del mismo. Una reflexión similar cabe hacerse respecto a los hallazgos mencionados por el grupo de Gross en los que se correlacionan la cantidad y severidad de quejas subjetivas adscritas a un síndrome post-conmocional con el número de áreas afectas en la PET-FDG [218].

A nuestro entender estas asociaciones son de la mayor importancia porque de alguna manera suponen un abordaje indirecto a una información relevante para el neurorrehabilitador en el momento de hacerse cargo del paciente, y, además, esta información tiene forzosamente un contenido pronóstico. Desde el año 1985 se han puesto en marcha más de 21 estudios multi-céntricos para intentar establecer un modelo pronóstico sobre el daño cerebral de origen traumático. De todos éstos, hay dos que a nuestro juicio merecen ser destacados. El primero es el IMPACT (*International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI*) [237] por recoger datos de ocho estudios clínicos aleatorizados y de tres estudios poblacionales, resultando una población de más de 9000 pacientes. El segundo es el CRASH (*Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury*) [238] que incluye en su estudio a 10.008 pacientes. Del análisis de todos los predictores potenciales considerados en ambas series [194,239], se estimó que el sub-grupo con peor pronóstico fue aquel con hematoma subdural agudo, bajo nivel en ECG y estimadores de comorbilidad elevados. Evidentemente no ha sido el objetivo primario del presente trabajo establecer este posible valor pronóstico, pero sin embargo los hallazgos funcionales en la PET-FDG muestran correlación con variables clínicas que sí lo poseen: el ECG (severidad del traumatismo) y el test de Barthel-M (estimador de comorbilidad). Esta correlación sugiere un valor pronóstico a la PET-FDG en este grupo de pacientes que es necesario considerar con la mayor atención.

Por último, otro aspecto de interés como es el uso potencial de la neuroimagen funcional para determinar si existe asociación entre la PET-FDG y la discapacidad a largo plazo necesitaría dedicarle mayor atención. La literatura científica disponible no sólo es poco abundante sino que además las series de pacientes incluyen pocos individuos, con espectros de gravedad muy

amplios y abordajes metodológicos heterogéneos. En nuestra opinión la información existente es insuficiente para obtener unas conclusiones definitivas, si bien muchos de los autores consultados coinciden, en términos generales, en describir la superioridad de la PET-FDG respecto a la imagen estructural para el estudio de este aspecto clínico [165,220,240].

Consideraciones finales

A nuestro juicio y acorde a la información disponible, parece relativamente demostrada la mayor sensibilidad de los procedimientos funcionales para detectar cambios inducidos por un TCE, especialmente si este es severo. Pese a ello, la indicación de su empleo sigue estando ausente en las recomendaciones realizadas por las diferentes sociedades afines y expertos en el tema [29,185]. Coincidimos con las sugerencias propuestas por Berlanger y sus colaboradores en las que para su implantación en clínica el procedimiento elegible: *“... should be sensitive to brain injury... provides incremental validity above and beyond that provided by conventional structural MRi and/or CT scans... and ideally, the technique should correlate with clinical examination or symptom presentation, or have predictive validity”* [77].

Estas recomendaciones ilustran las propias limitaciones de nuestro modelo de investigación, ya que desde el punto de vista poblacional tropiezan con la gravedad de nuestros pacientes y desde el punto de vista metodológico, se enfrentan a lo relativamente grosero de nuestro análisis. A modo de resumen de todo lo anteriormente expuesto y en base a la experiencia acumulada en el desarrollo del presente trabajo, nos permitimos realizar algunas consideraciones que pudieran ser de interés en investigaciones futuras.

El empleo de una valoración cualitativa en base a una evaluación dicotómica ha mostrado inducir un sesgo de clasificación al no poder contemplar las formas extrema, en leves y severas de los hallazgos semiológicos. Una vía para solventar este sesgo es el empleo o bien de una escala subjetiva más amplia (por ejemplo de 0 a 5), o preferible un análisis cuantitativo, en base a la tasa metabólica existente en cada volumen de interés.

Otra modificación posible que supondría una mejora considerable es la determinación de regiones de interés de menor tamaño a las consideradas en la mayoría de los trabajos. El empleo de una clasificación por lóbulos cerebrales y estructuras corticales y subcorticales completas dificulta en ocasiones la detección de pequeños volúmenes de afectación sub-lobar.

Las dos limitaciones expuestas pueden ser soslayadas mediante la utilización de un espacio anatómico virtual estandarizado, en el que ha demostrado una amplia difusión el Atlas de Talarach [241], acompañado del análisis cuantitativo propuesto por el algoritmo de análisis *Statistical Parametric Map* (SPM) [196,207,242].

Del mismo modo el desarrollo tecnológico reciente que ha permitido el empleo de la imagen funcional, tanto en la Radiología Diagnóstica, como en la Medicina Nuclear, ha puesto en evidencia la existencia de una profusión de hallazgos funcionales en pacientes traumatizados, sin que por el momento se conozca con precisión la relación existente entre las mismas y la propia clínica del paciente.

La posibilidad de determinar “in vivo” y sobre pacientes reales las posibles áreas de lesión ha ayudado también al conocimiento de la fisiopatología del daño cerebral post-traumático, daño que acontece a todos los niveles: cortical, redes y circuitos funcionales neuronales y sináptico-molecular. Estos conocimientos también han aportado información acerca de los mecanismos de reparación tisular y recuperación funcional de estos pacientes. En este sentido, la PET-FDG puede permitir la diferenciación entre áreas afectas, áreas que han normalizado su función y aquellas que están compensado su función, dado que el entrenamiento cognitivo incrementa la eficiencia energética neuronal y por lo tanto su consumo de glucosa.

Estos hechos tienen una repercusión inmediata en dos aspectos:

a) Necesidad de realizar grupos homogéneos de pacientes en base a la gravedad del propio TCE y/o en función de la semiología clínica, y que ésta, a ser posible, se considere de un modo consensuado o determinada por escalas estandarizadas de diagnóstico.

b) El posible establecimiento de “dianas terapéuticas” potenciales sobre las que dirigir los procedimientos de neurorehabilitación. En este sentido puede ser de utilidad el empleo de otros radiofármacos diferentes de la FDG (Flumazemil [195]) y los estudios de respuesta a actividades terapéuticas [243-245], o de neuroactivación [246].

Desafortunadamente en la actualidad sigue sin estar definido de modo concluyente el impacto de la detección de estos hallazgos sobre el

pronóstico del paciente [215], y como es evidente, lo deseable es que la información procedente de este abordaje, posea una repercusión sobre el mismo [39].

CONCLUSIONES

Conclusiones

El análisis de los resultados del presente trabajo concernientes al estudio mediante neuroimagen de pacientes en fases subaguda y crónica de un traumatismo craneoencefálico severo, y su discusión a la luz de la información publicada en la literatura científica, nos permite formular las siguientes conclusiones:

1. El empleo de la tomografía por emisión de positrones con FDG (PET-FDG) en el estudio de estos pacientes ofrece una elevada sensibilidad para la detección de cambios metabólicos inducidos por un TCE-Sv, mostrando la existencia de hipometabolismo significativo tanto a nivel cortical como subcortical.

2. La exploración con PET-FDG ha puesto de manifiesto cambios metabólicos en la totalidad de la población estudiada, mostrando un promedio de 5,6 regiones afectas por paciente, significativamente superior a la mostrada por los procedimientos estructurales.

3. La tasa metabólica cerebral cortical evaluada en la exploración PET-FDG ha mostrado una correlación significativa tanto con los indicadores de severidad del traumatismo, estimada mediante la Escala de Coma de Glasgow, como con la situación clínica del paciente evaluada con la aplicación del Índice de Barthel modificado, lo que sugiere una utilidad particular de este tipo de procedimiento funcional en el diagnóstico del TCE-Sv.

4. En lo que respecta a los métodos diagnósticos morfológicos, la tomografía axial computarizada (TAC) ha mostrado ser especialmente útil en el estudio de pacientes con TCE-Sv solventando los problemas instrumentales del empleo de la resonancia magnética (RM). Estos procedimientos diagnósticos estructurales muestran cambios de tipo focal en un 37,8% de los pacientes, de tipo difuso en un 38,8% pero son incapaces de mostrar cambios morfológicos en un 23,4%.

5. Debido a que los procedimientos de diagnóstico estructurales y funcionales han presentado un bajo índice de concordancia en los hallazgos y que la validez de ambos métodos está contrastada, creemos que su complementariedad está justificada y que la inclusión de la PET-FDG en el estudio sistemático de los pacientes en fases aguda y crónica de un TCE-Sv podría ser de una especial utilidad tanto en el establecimiento de terapias dirigidas como en la monitorización de su respuesta y el control evolutivo del paciente.

ANEXOS

8.1. Escala de Coma de Glasgow

Nombre: Varón [] Mujer []

Fecha:

Edad:

Estudios/Profesión: N. H^a:

Observaciones:

Apertura de los ojos

4: El paciente abre sus ojos espontáneamente

3: Los abre en respuesta al dolor y lenguaje

2: Sólo los abre al estímulo doloroso

1: No abre los ojos

Respuesta motora

6: Puede responder con movimiento y obedecer órdenes

5: Sólo responde ante el dolor en una forma localizada

4: Responde al dolor sin localizarlo (mecanismo de flexión)

3: La respuesta se limita a la flexión anormal (decorticación)

2: Tiene una respuesta de extensión anormal

1: No hay respuesta motora

Respuesta verbal

5: Está orientado en tiempo, persona y espacio

4: Está confuso

3: Tiene verbalización inapropiada (algunas palabras)

2: No comprende el lenguaje (sonidos inarticulados)

1: Falta

Total puntos

Puntuación mínima: 3 / Puntuación máxima: 15

Severo	≤ 8
Grave	6-8
Muy grave	3-5

Moderado	9-12
Leve	13-15

8.2. Índice de Barthel modificado (IB-m)

Higiene Personal

1. (0). Necesita que otra persona se encargue de su higiene. No puede realizar sin ayuda física ni siquiera una de las siguientes actividades: lavarse los dientes, peinarse, lavarse las manos y la cara, o afeitarse o maquillarse sin ayuda.

2. (1). Puede realizar sin ayuda física bajo supervisión verbal al menos una de las actividades citadas anteriormente, necesitando ayuda física para el resto.

3. (3). Requiere ayuda en uno o más pasos de alguna de las actividades, por ejemplo para aplicarse el maquillaje, lavarse una de las manos, limpiarse correctamente los dientes, afeitarse debajo de la barbilla, peinarse por detrás, secarse una mano. Necesita asistencia verbal para acabar cada tarea.

4. (4). Puede realizar su higiene personal pero necesita una mínima ayuda o supervisión antes o después de la misma para evitar accidentes. Por ejemplo necesita supervisión con los enchufes de los aparatos eléctricos, colocar las cuchillas de la maquinilla de afeitar, controlar la temperatura del agua caliente, o preparar el maquillaje.

5. (5). Es capaz de lavarse la cara y las manos, peinarse, lavarse los dientes y afeitarse de forma independiente y segura. No necesita ayuda ni supervisión. Se afeita y maneja la cuchilla de la maquinilla (varón) o se pone maquillaje (mujer)

Baño

1. (0). Total dependencia para bañarse y secarse.

2. (1). Necesita de la ayuda física de otra persona para el baño, pero es capaz de lavarse el pecho y las manos bajo supervisión y asistencia verbal.

3. (3). Precisa de la ayuda física de otra persona para los traslados en la ducha o bañera y necesita asistencia verbal, estimulación y supervisión para acabar cada tarea o para manejar el jabón, lavarse piernas y manos o secarse con la toalla.

4. (4). Precisa supervisión o ayuda verbal para asegurar los movimientos en el baño, ajustar la temperatura del agua, o preparar los materiales necesarios para el baño. Una vez iniciado el baño puede durar mas de tres veces lo que cuesta normalmente pero lo realiza correctamente sin ayudas verbales o físicas.

5. (5). Capaz de bañarse sin necesidad de la ayuda física o verbal de otra persona, aunque dure mas del doble del tiempo de lo normal. Puede emplear utensilios adaptados para lavarse piernas y pies.

Alimentación

1. (0). Dependiente en todos los aspectos. El paciente solo mastica y traga la comida que otra persona le coloca en la boca. Alimentación por sonda nasogástrica.

2. (2). Puede llevar un cubierto (cuchara o tenedor) del plato a la boca aunque otra persona le llene la cuchara o le pinché con el tenedor la comida.

3. (5). Come bajo supervisión de otra persona que le ayuda para prepara la comida, servirse líquidos en un vaso, abrir latas o botes, añadir sal, extender mantequilla en el pan, cambiar de plato, cortar la carne. necesita vigilancia, estímulo o supervisión verbal durante la comida.

4. (8). Come de forma independiente sin la necesidad de la presencia de otra persona aunque le dure mas tiempo o requiera comida triturada. Puede precisar ayuda para cortar la carne, abrir un tetra-brick o quitar-poner la tapa de una jarra.

5. (10). Capaz de comer sin ayuda, manejar lo cubiertos, ponerse agua en el vaso, salpimentar la comida, cortar la carne, abrir botes, untar el pan de mantequilla. Puede usar ayudas técnicas.

WC

1. (0). Dependencia completa de otra persona para el WC.
2. (2). Ayuda para el traslado, quitarse y ponerse la ropa, uso de papel y limpieza de la región genital y anal.
3. (5). Ayuda solo para el traslado al WC y quitarse-ponerse la ropa así como para lavarse las manos.
4. (8). Solo precisa supervisión y vigilancia de todo el proceso, puede ofrecérsele ayuda para encontrar el baño o darle papel de baño, pero puede vestirse-desvestirse, usar el papel de baño y limpiarse adecuadamente. Durante la noche puede usar orinal o cuña ayudado por otra persona para vaciarlo y limpiarlo.
5. (10). No precisa ayuda ni supervisión en ningún paso, mantiene el equilibrio y esta seguro durante todo el proceso. Si emplea orinal o cuña puede vaciarlo y limpiarlo. Puede emplear ayudas técnicas o baño adaptado.

Escaleras

1. (0). Incapaz de subir escaleras.
2. (2). Precisa ayuda incluyendo ayuda con andador-muleta u otra ortesis.
3. (5). Capaz de ascender y descender pero es incapaz de llevar el andador-muleta o la ortesis consigo y necesita ayuda y supervisión.
4. (8). No precisa ayuda aunque a veces precisa supervisión.
5. (10). Sube y baja escalera sin ayuda con seguridad. Puede usar barandilla o bastón o muletas y puede llevarlos consigo mientras sube y baja.

Vestido

1. (0). Dependiente en todos los aspectos, no colabora. Puede inclinarse hacia delante-detrás o hacia los lados mientras otra persona lo viste. Lleva un camisón durante todo el día.

2. (2). Participa aunque depende de otra persona para vestirse. Puede meter los brazos por las mangas o las piernas por el pantalón pero depende de otra persona para ponérselos correctamente.

3. (5). Puede necesitar ayuda para iniciar o completar el vestido y desvestido de brazos y piernas pero el resto del proceso lo hace sin ayuda.

4. (8). Supervisión y ayuda verbal para vestirse y desvestirse aunque dure más de tres veces lo normal. Ayuda física solo para abrocharse los botones, los zapatos, o la ropa interior. Puede necesitar ayuda para colocarse las ortesis.

5. (10). Capaz de elegir la ropa, vestirse y desvestirse incluyendo los lazos de los zapatos, nudo de corbata, calcetines, botones y colocarse las prótesis u ortesis. Puede necesitar ayudas técnicas, o velcros en un tiempo razonable.

Control intestinal

1. (0). Incontinente, precisa pañal o compresa absorbente.

2. (2). Necesita ayuda para colocarse en posición para defecar y precisa técnicas que favorezcan el inicio de la defecación (forzar valsalva, etc.). El paciente suele tener accidentes frecuentes y precisa pañal.

3. (5). El paciente se coloca en posición para defecar pero es incapaz de hacerlo, no hace valsalva, no puede limpiarse sin ayuda y tiene accidentes frecuentes por lo que precisa pañal.

4. (8). El paciente precisa supervisión para usar supositorios o enemas u otra medidas. Accidentes ocasionales, predecibles y controlables mediante un programa de control de esfínteres.

5. (10). Control de esfínteres completo sin accidentes. Puede precisar supositorios o enemas. Si presenta colostomía puede encargarse de ella.

Control vesical

1. (0). Sonda vesical. Incontinente día y noche y nula colaboración con medidas de control de esfínteres.

2. (2). Incontinente pero capaz de ayudar con las ayudas externas, por ejemplo aunque debe ser sujetado para mantener la posición es capaz de sujetar el orinal. Puede precisar colector manipulado por otra persona.

3. (5). Suele estar seco de día pero incontinente de noche y precisa ayuda con las ayudas externas o supervisión verbal.

4. (8). Generalmente seco día y noche con accidentes ocasionales o urgencia miccional. Puede precisar medicación y tener un buen control dentro de un programa de control de esfínteres.

5. (10). Continente día y noche

Marcha (Si emplea silla de ruedas no responda esta pregunta)

1. (0). Incapaz de caminar. Requiere dos personas para traslados.

2. (3). Capaz de caminar aunque necesita la presencia constante de una o mas personas durante la marcha.

3. (8). Capaz de caminar aunque precisa una persona que le acerque el andador-muleta, le dirija y le ayude con las esquinas, los bordillos, o sobre el terreno irregular

4. (12). Camina independiente aunque tarde más de lo normal pero es incapaz de caminar 50 metros sin ayuda o supervisión para mayor seguridad y confianza.

5. (15). Puede sentarse y levantarse, dejar el andador o las muletas cerca, alcanzarlas y caminar 50 metros sin necesidad de supervisión o ayuda con total seguridad.

Silla de ruedas

1. (0). Dependiente en silla de ruedas.

2. (1). El paciente puede desplazarse en silla de ruedas poca distancia y en terreno liso pero precisa ayuda continua de otra persona que le ajuste la silla y le empuje la mayor parte del tiempo.

3. (3). Puede desplazar la silla largas distancias pero necesita supervisión constante y ayuda en espacios cerrados y trasferencias.

4. (4). Se maneja solo con la silla de ruedas y requiere tan solo mínima asistencia en espacios cerrados o esquinas

5. (5). Capaz de recorrer al menos 50 metros en silla de ruedas, doblar esquinas, girar, dares la vuelta, y no precisar ayuda en trasferencias.

Trasferencias silla-cama

1. (0). No colabora en trasferencias. Precisa dos asistentes con o sin ayudas técnicas.

2. (3). Capaz de colaborar pero precisa máxima ayuda de otra persona en todos los pasos.

3. (8). Precisa ayuda de otra persona para alguno de los pasos durante la trasferencia.

4. (12). Se requiere otra persona bien como medida de seguridad o para supervisar la trasferencia como medida de seguridad.

5. (15). Trasferencias independientes sin ayudas. Puede precisar barras o asientos especiales u otras medidas. Puede emplear mas del doble del tiempo de lo habitual pero menos del triple

Total puntos:

Puntuación mínima: 0 / Puntuación máxima: 100

Dependencia total	< 24
Dependencia severa	25- 49
Dependencia moderada	50-75
Dependencia media	76-90
Dependencia mínima	91-99
Independencia	100

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356:923-29.
2. Cole T B. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA*. 2004;291:2531-32.
3. Maas A I, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurology*. 2008;7:728-41.
4. Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps To Prevent a Serious Public Health Problem. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2003.
5. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and death. Atlanta: Center Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2006.
6. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir*. 2006;148:255-68.
7. Hillier S, Hillier J, Metzger J. Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. *Brain Inj*. 1997;11:649-59.
8. Barranco F, Blasco J, Mérida A, editores. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias. Granada: Alhulia;1999.
9. De la Cueva L, Noé E, Lopez-Aznar D, Ferri J, Sopena R, Martínez C, Chirivella J, Abreu P, Uruburu E. Utilidad de la PET con FDG en la valoración del paciente con traumatismo craneoencefálico severo crónico. *Rev Esp Med Nucl*. 2006;25:89-9.
10. Thurman DJ. Epidemiology and economics of head trauma. En: Miler L, Hayes R, editors. *Head trauma: basic, preclinical and clinical directions*. New York: Wiley and Sons, 2001.
11. Polider S, Meerding WJ, van Baar ME. Cost estimation of injury-related hospital admissions in 10 European countries. *J Trauma*. 2005;59:1283-91.
12. Bárcena-Orbe A, Rodríguez-Arias CA, Rivero-Martin B et al. Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía* 2006;17:495-18.
13. Jennett B, MacMillan, R.: Epidemiology of head injury. *Br Med J*. 1981; 282:101-04.
14. Junqué C, Jurado MA, Bartumeus F, eds. *Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos*. Barcelona: Springer, 1994.
15. Resnick DK, Marion DW, Carlier P. Outcome analysis of patients with severe head injuries and prolonged intracranial hypertension. *J Trauma*. 1997;42:1108-11.
16. Robertson, A., & Murre, J. M. J.. Rehabilitation of brain damage: Brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychological Bulletin*. 1999;125:544-75.
17. Sohlberg M M, Mateer C A. Training use of compensatory memory books: A three stage behavioral approach. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989;11:871-91.
18. Guyton AC, Hall JE, eds. *Tratado de fisiología médica*, 11ªed. Madrid:Elsevier, 2006.
19. Cold GE, Dahl BL, eds. *Neuroanestesia y cuidados neurointensivos*. Massons: Barcelona, 2003.

20. Kasper DI, Hauser SL, Braunwald E, Longo DL, Fauci AS, Jameson JL, eds. Harrison principios de medicina interna, 16ª ed. Chile: Mc Graw and Hill, 2005.
21. Sobrino Moreiras Tomas. Neuroreparación mediada por células progenitoras endoteliales en el ictus isquémico: influencia de factores de proliferación y migración celular endogénicos. Tesis. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela. 2007
22. Navarro-Gonzalvez JA, Arenas J., Lobato RD, Gómez P, Rodríguez-Arias CA. Levels of nitric oxide are markedly increased in cerebrospinal fluid from patients with severe head injury. *Clin Chim Acta.* 2000;290:221-22.
23. Lu A, Tang Y, Ran R, Clark JF, Aronow BJ, Sharp FR. Genomics of the periinfarction cortex after focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:786-90.
24. Graham, DI, Adams, JH, Gennarelli TA, eds. Pathology of brain damage. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
25. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2005; 20:76-94.
26. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2004;14:215-22.
27. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:4-18.
28. Rothman MS, Arciniegas DB, Filley CM, Wierman ME. The Neuroendocrine Effects of Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19(4):363-72.
29. Burns JJ, Jagoda AS. Mild traumatic Brain Injury. *Mount Sinai Journal of medicine.* 2009;76:129-37
30. Arango JC, Fernández S., Ardila A, eds. Las demencias: aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento. México: Manual moderno 2003.
31. Perales A, eds. Manual de psiquiatría Humberto Rotondo, 2ª ed. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1998.
32. Evans EW. The post-concussion syndrome and sequelae of mild head injury. En: Evans RW (ed). *The Neurology of Trauma. Neurological Clinics.* Saunders Company, Philadelphia 1992;10(4):815-47.
33. Levine HS, Williams D, Crofford MJ, High WM, Eisenberg HM, Amparo E, et al. Relationship of depth of brain lesions to consciousness and outcome after closed head injury. *J Neurosurg.* 1988;69:861-66.
34. Bigler ED, Blatter DD, Anderson CV, Johnson SC, Gale SD, Hopkins RO, et al. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol.* 1997;18:11-23.
35. Stamatakis EA, Wilson JL, Hadley MD, Wyper DJ. Imaging in Head Injury Interpreted with Statistical Parametric Mapping. *J Nucl Med.* 2002;43:476-83.
36. Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short term memory. *Scienc Amer.* 1971;225(2):82-90.

37. Baddley A D. The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition*. 1981;10:17-23.
38. Cummings J L, Benson DF. Subcortical Dementia. Review of an Emerging Concept. *Arch Neurol*. 1984;41(8):874-79.
39. Ferri-Campos J, Chirivella-Garrido J, Renau-Hernández O, García-Blázquez MC, Ferri-Salvador N, Noguera-Escalera P, Noé-Sebastián E. ¿Cuándo pierde la información verbal los pacientes con daño cerebral postraumático?. Implicaciones para la rehabilitación cognitiva. *Rev Neurol*. 2008;46:109-14.
40. López-Ibor A, Miyar JJV, eds. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson, 2002.
41. Capruso DX, Levin H S. Cognitive impairment following closed head injury. *Neurol Clin*. 1994;10(4):879-95.
42. Kaufam MD, eds. Neurología clínica para psiquiatras, 6ª ed. Barcelona: Elsevier Doyma, 2008.
43. Frowein RA, Firsching R., eds. Handbook of clinical neurology. Head injury. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1990.
44. Starmark JE, Stalhammar D, Holmgren E., Rosander B. A comparison of the Glasgow coma scale and the Reaction level scale. *J Neurosurg*. 1988;69:699-06.
45. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-84.
46. Prasad K. The Glasgow Coma Scale: A Critical Appraisal of Its Clinimetric Properties. *J. Clin. Epidemiol*. 1996;7:755-63.
47. Bermejo E, Díaz J, Porta J, eds. Cien escalas de interés en Neurología. Barcelona: Prous Science, 2001.
48. Plum F, Posner JB., eds. Enfermedades cerebrales multifocales, difusas y metabólicas que causan estupor o coma. México: Manual Moderno, 1982.
49. Gabbe B, Cameron P, Finche C. The status of the Gasgow Coma Scale. *Emergency Medicine*. 2003;15:353-60.
50. Gill M, David G. Reiley D, Green S. Interrater Reliability of Glasgow Coma Scale Scores in the emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2004;43:215-23.
51. Moore L, Lavoie A, Camden S. Statistical Validation of the Glasgow Coma Score. *J Trauma*. 2006;60:1238-44.
52. Foulkes MA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF. The traumatic coma data bank: design, methods, and baseline characteristics. *J Neurosurg*. 1991;75:S8-S13.
53. Giacino JT, Zasler ND, Katz DI. Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious states. *J Head Trauma Reahabil*. 1997;12:79-89.
54. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel MG, Jankovic J. Neurología clínica, 4ª ed. Barcelona: Elsevier, 2006.
55. Nogale-Gete J, Donoso AS, Verdugo RJ, eds. Tratado de neurología clínica. Santiago de Chile: Editorial universitaria, 2005.
56. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*. 2004;3:537-46.
57. Junqué C, Bruna O, Mataró M, eds. Un enfoque desde la

- Neuropsicología y la Logopedia. Barcelona: Masson, 2003.
58. Levin, H. S., O'Donnell, V. M., Grossman, R. G. The galveston orientation and amnesia test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis.* 1979;167:675-84.
 59. Cid R., Moreno JD. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Re Esp Salud Púb.* 1997;71:127-37
 60. Manohey F I, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *M Med J.* 1965;14:56-61.
 61. Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristóbal E, Izquierdo G, Manzabeitia I. Índice de Barthel: Instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1993;28:32-40.
 62. Guillén F, Ruipérez I, eds. Manual de geriatría, 3ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
 63. Manohey FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *M Med J.* 1965;14:56-61.
 64. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL index: A reliability study. *Int Disabil Studies.* 1988;10:61-62.
 65. Granger CV, Albrecht GL, Hamilton BB. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by pulses profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:145-54.
 66. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol.* 1989;42:703-09.
 67. Loewen SC, Anderson BA. Reliability of the modified motor assessment scale and the Barthel Index. *Phys Ther.* 1988;68:1077-81.
 68. Korner-Bitensky N, Wood-Dauphinee S. Barthel Index information elicited over the telephone, Is it reliable?. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995;74:9-18.
 69. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability?. *Int Disabil Studies.* 1988;10:64-67.
 70. Fleckenstein P, Trantum-Jensen J, eds. Bases anatómicas del diagnóstico por imagen, 2ª ed. Madrid: Harcourt, 2004.
 71. Henwood S, eds. *Clinical CT: Techniques and practice.* London: Greenwich Medical Media, 1999.
 72. Hofer M, editor. *CT Teaching manual. A systematic Approach to CT Reading.* New York: Thieme, 2005.
 73. Anwar RP, Choyke PL, eds. *New Techniques in oncologic imaging.* Florida: CRC press, 2005.
 74. Le T. H., Gean, A. D. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med.* 2009;76:145-62.
 75. Burns JJ, Jagoda AS. Mild traumatic Brain Injury. *Mount Sinai Journal of medicine.* 2009;76:129-37.
 76. Meeting Z, Rodiger L A, De Keyser J, van der Naalt J. Structural and functional neuroimaging in mild-to moderate head injury. *Lancet Neurology.* 2007;6:699-10.
 77. Belanger HG, Rodney D, Glenn C., Warden D. Recent Neuroimaging Techniques in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:5-20.
 78. Lagares A, Ramos A, Alday R, Ballenilla F, Pérez-Núñez A, Arrese

- I., et al. Resonancia magnética en trauma craneal moderado y grave: estudio comparativo de hallazgos en TC y RM. Características relacionadas con la presencia y localización de lesión axonal difusa en RM. *Neurocirugía*. 2006;17(2):105-18.
79. Stein SC, Fabbri A, Servadei F. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults. *Ann Emerg Med*. 2009;53:180–88.
80. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001;357:1391–96.
81. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med*. 2000; 343:100–05.
82. Smits M, Diederik W, Dippel W. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med*. 2007; 146:397–05.
83. Stiell I, Clement C, Rowe B. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA*. 2005;294:1511–18.
84. del Cura JL, Pedraza S, Gayete A, eds. *Radiología Esencial*. Madrid: Panamericana, 2010.
85. Pooley RA. Fundamental Physics of MR imaging. *Radiographics* 2005;25(4):1088-99.
86. Duckworth JL, Stevens RD. Imaging brain trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:92–97.
87. Frigon C, Jardine DS, Weinberger E. Fraction of inspired oxygen in relation to cerebrospinal fluid hyperintensity on FLAIR MR imaging of the brain in children and young adults undergoing anesthesia. *Am J Roentgenol*. 2002;179:791–96.
88. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B, Dunn VD. Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *Am J Roentgenol*. 1988;150: 673–82.
89. Orrison WW, Gentry LR, Stimac GK. Blinded comparison of cranial CT and MR in closed head injury evaluation. *Am J Neuroradiol*. 1994;15:351–56.
90. Lee H, Wintermark M, Gean AD. Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma*. 2008;25:1049–56.
91. Marshall L F, Marshall S B, Klauber M r et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75:S14-S20.
92. Wardlaw JM, Easton VJ, Statham P. Which CT features help predict outcome after head injury?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72:188-92.
93. Rao N, Jellinek HM, Harvey RF, Flynn MM. Computerized tomography head scans as predictors of rehabilitation outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(1):18-20.
94. Van der Naalt J, Van Zomeren AH, Sluiter WJ, Minderhoud JM. One year outcome in mild to moderate head injury: The predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to

- work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):207-13.
95. Englander J, Cifu DX, Wright JM, Black K. The association of early computed tomography scan findings and ambulation, self-care, and supervision needs at rehabilitation discharge and at 1 year after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(2):214-20.
 96. Grados MA, Slomine BS, Gerring JP, Vasa R, Bryan N, Denckla, et al. Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: use of spgr mri to predict severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):355-58.
 97. Mataro M, Jurado MA, Garcia-Sanchez C, Barraquer L, Costa-Jussa FR, Junque C, et al. Long-term effects of bilateral frontal brain lesion: 60 years after injury with an iron bar. *Arch Neurol*. 2001a;58(7):1139-42.
 98. Brenner RE, Munro PM, Williams SC, Williams SC, Bell JD, Barker GJ, et al. The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho: Cr ratio. *Magn Reson Med*. 1993;29:737-45.
 99. Nakai T, Rhine WD, Enzmann DR, Stevenson DK, Spielman DM. A model for detecting early metabolic changes in neonatal asphyxia by ¹H-MRS. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6:445-52.
 100. Brooks WM, Stidley CA, Petropoulos H, Jung RE, Weers DC, Friedman SD, et al. Metabolic and cognitive response to human traumatic brain injury: a quantitative proton magnetic resonance study. *J Neurotrauma*. 2000;17:629-40.
 101. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Chiulli SJ, Sloan JH, Montoya BT, et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury. *Neurology*. 1999;52:1384-91.
 102. Brooks WM, Friedman SD, Gasparovic C. Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2001;16:149-64.
 103. Tollard E, Galanaud D, Perlberg V, Sanchez-pena P, Abdennour L, Cozzone P. Experience of diffusion tensor imaging and ¹H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: preliminary results. *Crit Care Med*. 2009;37:1448-55.
 104. Marino S, Zei E, Battaglini M. Acute metabolic brain changes following traumatic brain injury and their relevance to clinical severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:501-07.
 105. Nathan DZ, Douglas LK, Ross DZ, eds. *Brain injury: principles and practice*. New York: Deimos Medical Publishing, 2007.
 106. Moonen CTW, Bandettini PA, eds. *Functional MRI*. New York: Springer, 2000.
 107. McAllister TW, Sparling MB, Flashman LA, Guerin SJ, Mamourian AC, Saykin AJ. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage* 2001;14:1004-12.
 108. McAllister TW, Saykin AJ, Flashman LA, Sparling BA, Johnson SC, Guerin SJ, et al. Brain activation during working memory 1 month after mild traumatic brain injury: a functional MRI study. *Neurology*. 1999; 53:1300-08.
 109. Hillary FG, Steffener J, Biswal BB, Lange G, DeLuca J, Ashburne J. Functional magnetic resonance imaging technology and traumatic

- brain injury rehabilitation: guidelines for methodological and conceptual pitfalls. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;7:411–30.
110. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical J.* 1994;66:259–67.
111. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med.* 1996;36:893–06.
112. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2004;19:6–18.
113. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med.* 1999;42:526–40.
114. Garnett MR, Cadoux-Hudson TAD, Styles P. How useful is magnetic resonance imaging in predicting severity and outcome in traumatic brain injury?. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:753–57.
115. Huisman TA. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol.* 2003;13:2283–97.
116. Marmarou A, Signoretti S, Aygok G. Traumatic brain edema in diffuse and focal injury: cellular or vasogenic?. *Acta Neurochir.* 2006;96:24–29.
117. Liu AY, Maldjian JA, Bagley LJ. Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1636–41.
118. Zheng WB, Liu GR, Li LP. Prediction of recovery from a posttraumatic coma state by diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with diffuse axonal injury. *Neuroradiology.* 2007;49:271–79.
119. Hou DJ, Tong KA, Ashwal S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging improves outcome prediction in adult traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24:1558–69.
120. Kumar R, Husain M, Gupta RK. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neuro-cognitive function. *J Neurotrauma.* 2009; 26:481–95.
121. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain.* 2008;131:559–72.
122. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain.* 2008;131:3209–21.
123. Gallen C, Tecoma E, Iragui E. Magnetic source imaging of abnormal low frequency magnetic activity in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38:452–60.
124. Lewine J, Orrison W. Spike and slow wave localization by magnetoencephalography. *Neuroimaging Clin N Am.* 1995;5(4):575–96.
125. Lewine JD, Davis JT, Bigler E, Thomas R, Hill D, Funke M, et al. Objective Documentation of Traumatic Brain Injury Subsequent to Mild Head Trauma: Multimodal Brain Imaging With MEG, SPECT, and MRI. *J Head Trauma Rehabil.* 2007;22(3):141–55.
126. Christodoulou C, DeLuca J, Ricker JH. Functional magnetic

- resonance imaging of working memory impairment alter traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:161–68.
127. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, eds. *Nuclear medicine: requisities in radiology*, 3^oed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006.
128. Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, Halama JR, Carees SM, Wagner RH, Zimer AM, eds. *Nuclear Medicine*, 2^oed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006.
129. Sopena R, Llamas JM, eds. *Manual de medicina nuclear para residentes*, 1^a ed. Madrid: GE, 2008.
130. Graham DI, Ford I, Adams JH. Ischemic brain-damage is still common in fatal non-missile head-injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:346–50.
131. Hofman PAM, Stapert SZ, Kroonenburgh VM. MR imaging, single-photon emission CT, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:441–49.
132. Kant R, Smith-Seemiller L, Isaac G, Duff J. Tc-HMPAO SPECT in persistent postconcussion syndrome after mild head injury: comparison with MRI/CT. *Brain Inj*. 1997;11:115–24.
133. Abdel-Dayem HM, Abu-Judeh H, Kumar MSPECT brain perfusion abnormalities in mild or moderate traumatic brain injury. *Clin Nucl Med*. 1998;23:309–17.
134. Gray BG, Ichise M, Chung DG, Kirsh JC, Franks W. Technetium-99m-HMPAO SPECT in the evaluation of patients with a remote history of traumatic brain injury - a comparison with x-ray computed-tomography. *J Nucl Med*. 1992;33:52–58.
135. Ichise M, Chung DG, Wang P. Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury a correlation with neuropsychological performance. *J Nucl Med*. 1994;35:217–26.
136. Lorberboym M, Lampl Y, Gerzon I, Sadeh M. Brain SPECT evaluation of amnesic ED patients after mild head trauma. *Am J Emerg Med*. 2002;20:310–13.
137. Gowda NK, Agrawal D, Bal C. Technetium Tc-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission CT in mild traumatic brain injury: a prospective study. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:447–51.
138. Bonne O, Gilboa A, Louzoun Y. Cerebral blood flow in chronic symptomatic mild traumatic brain injury. *Psychiatry Res*. 2003;124:141–52.
139. Jacobs A, Put E, Ingels M, Put T, Bossuyt A. One-year follow-up of technetium-99m-HMPAO SPECT in mild head injury. *J Nucl Med*. 1996;37:1605–09.
140. Mitchener A, Wyper DJ, Patterson J. SPECT, CT, and MRI in head injury: acute abnormalities followed up at six months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:633–36.
141. Newberg AB, Alavi A. Neuroimaging in patients with head injury. *Semin Nucl Med*. 2003;33:136–47.
142. Wintermark M. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke*. 2005;36:2032–33.
143. Delicado EG, Torres M, Millaruelo A, Miras-Portugal MT. Perfil isoenzimático de hexoquinasa y enolasa en tejidos neuronales.

- Anales de biología. 1986:27-32.
144. Peñuelas I. *Rev Acad Cienc Exact Fis Nat.* 2002;96(1-2):62-63.
 145. Mettler FA, Guiberteau JM, eds. *Essentials of nuclear medicine imaging.* 5^o ed. Philadelphia: Mosby, 2006.
 146. Marti-Bonmati L, Sopena JR, Sopena-Novales P, Bartomeus P. *Multimodality Imaging Techniques. Contrast Media and Molecular Imaging.* (En prensa).
 147. Wintermark M. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke.* 2005;36: 2032–33.
 148. Steiner LA, Czosnyka M. Should we measure cerebral blood flow in head-injured patients?. *Br J Neurosurg.* 2002;16:429–39.
 149. Saatman EK, Duhaime RB, Maas A, Valadka A, Manley GT. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. *J Neurotrauma.* 2008;25(7):719–38.
 150. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med.* 2007;35:568–78.
 151. Nortje J, Coles JP, Timofeev I. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Crit Care Med.* 2008; 36:273–81.
 152. Diringner MN, Aiyagari V, Zazulia AR. Effect of hyperoxia on cerebral metabolic rate for oxygen measured using positron emission tomography in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg.* 2007;106:526–29.
 153. George JK, Alavi A, Zimmerman RA. Metabolic (PET) correlates of anatomic lesions (CT/MRI) produced by head trauma. *J Nucl Med.* 1989;30:802.
 154. Ruff RM, Buchsbaum SM, Troster AI. Computed tomography, neuropsychology and positron emission tomography in the evaluation of head injury. *Neuropsych Neuropsychol Behav Neurol.* 1989;2:103–23.
 155. Alavi A, Fazekas T, Alves W. Positron emission tomography in the evaluation of head injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987;7:646.
 156. Juengling FD, Kassubeck 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 Neurosci.* 2005;228:179– 84.
 157. Alavi A, Newberg AB. Metabolic consequences of acute brain trauma: is there a role for PET?. *J Nucl Med.* 1996;37:1170–72.
 158. Alavi A. Functional and anatomic studies of head injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1989;1:S45–50.
 159. Bergsneider M, Hovda DA, McArthur DL. Metabolic recovery following human traumatic brain injury based on FDG-PET: time course and relationship to neurological disability. *J Head Trauma Rehabil.* 2001;16:135–48.
 160. Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98:6859–64.
 161. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission

- tomography study. *J Neurosurg.* 1997;86:241–51.
162. Bergsneider M, Hovda DA, Lee SM. Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:389–01
163. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R. Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *J neurosurg.* 1997;86:633–41.
164. Yamaki T, Yoshino E, Fujimoto M. Chronological positron emission tomographic study of severe diffuse brain injury in the chronic stage. *J Trauma.* 1996;40:50–56.
165. Ruff RM, Crouch JA, Troster AI. Selected cases of poor outcome following a minor brain trauma: comparing neuropsychological and positron emission tomography assessment. *Brain Inj.* 1994;8:297–08.
166. Chen SH, Kareken DA, Fastenau PS. A study of persistent post-concussion symptoms in mild head trauma using positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:326–32.
167. Umile EM, Sandel ME, Alavi A, Terry CM, Plotkin RC. Dynamic imaging in mild traumatic brain injury: support for the theory of medial temporal vulnerability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:1506–13.
168. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:202–11.
169. Cid-Ruzafa Javier, Damián-Moreno Javier. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev. Esp. Salud Publica.* 1997;71(2):127-37.
170. De la Cueva L, Noé E, Lopez-Aznar D, Ferri J, Sopena R, Martínez C, et al. Utilidad de la PET con FDG en la valoración del paciente con traumatismo craneoencefálico severo crónico. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25:89-97.
171. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(12):2103-10.
172. L. de la Cueva-Barrao, E. Noé-Sebastián, P. Sopena-Novales, D. López-Aznar, J. Ferri-Campos, C. Colomer-Font. Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves. *Rev Neurol.* 2009;49:58-63.
173. Carrasco JL, eds. *El método estadístico en la investigación médica*, 6ed. Madrid: Ediciones Ciencias, 1995.
174. Corral L, Herrero JI, Monfort JL, Ventura JL, Javierre CF, Juncadella M. First CT findings and improvement in GOS and GOSE scores 6 and 12 months after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009;23(5):403-10.
175. Guerrero JL, Thurman DJ, Sniezek JE. Emergency department visits associated with traumatic brain injury: United States, 1995–1996. *Brain Injury.* 2000;14(6):181–86.
176. Bigler ED, Blatter DD, Anderson CV, Johnson SC, Gale SD, Hopkins RO, et al. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. *J Neuroradiol.* 1997;18:11-23.

177. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir.* 2006;148:255-68
178. Sosin DM, Sacks JJ, Smith SM. Head injury-associated deaths in the united states from 1979 to 1986. *JAMA.* 1989;262:2251-55.
179. Maxwell WL, MacKinnon MA, Stewart JE, Graham DI. Stereology of cerebral cortex after traumatic brain injury matched to the Glasgow Outcome Score. *Brain.* 2010;133(1):139–60.
180. Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, McEwen J, Roy CW, Penny KI. Disability in young people and adults one year after head injury: Prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320:1631-35.
181. Van Der Naalt J, Van Zomeren AH, Sluiter WJ, Minderhoud JM. Acute behavioural disturbances related to imaging studies and outcome in mild to moderate head injury. *Brain Injury.* 2000;14(9):781-88.
182. Kido DK, Cox C, Hamill R W, Rothenberg B M, Woolf P D. Traumatic brain injuries: predictive usefulness of CT. *Radiology.* 1992;182:777-81.
183. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Schull MJ, Brison R, Cass D, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA.* 2005;294(12):1511–18.
184. Van Boven RW, Harrington GS, Hackney B, Ebel A, Gauger G, Bremner DJ, et al. Advances in neuroimaging of traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(6):717-56.
185. Pagoda AS, Banzarian JJ, Burns JJ, Cantril SV, Gean AD, Howard P, et al. Clinical Policy: Neuroimaging and Decisionmaking in Adult Mild Traumatic Brain Injury in the Acute Setting. *Ann Emerg Med.* 2008;52:714-48.
186. Yanese D, Matsunari I, Yajima K, Chen W, Fujikawa a, Nishimura A, et al. Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction. *Eur J Nucl Med Imaging.* 2005;32:794-05.
187. Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, Cadoux-Hudson TA, Rajagopalan B, Styles P, et al. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain.* 2000;123:2046–54.
188. Hattori N, Huang SC, Wu HM, Liao W, Glenn TC, Vespa PM, et al. Acute changes in regional cerebral (18)f-fdg kinetics in patients with traumatic brain injury. *J Nucl Med.* 2004;45(5):775-83.
189. Bergsneider M, Hovda DA, Lee SM, Kelly DF, McArthur DL, Vespa PM, et al. Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:389-01.
190. Chirivella J. Evolución y Pronóstico del daño cerebral traumático: aproximación neurosicológica de un modelo rehabilitador. Tesis Doctoral. Valencia. 2006.
191. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP, et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol.* 1982;12:564-74.
192. Mataro M, Poca MA, Sauquillo J, Pedraza S, Ariza M, Amoros S, et

- al. Neuropsychological outcome in relation to the traumatic coma data bank classification of computed tomography imaging. *J Neurotrauma*. 2001b;18(9):869-79.
193. Vos PE, van Voskuilen AC, Beems T, Krabbe PF, Vogels OJ. Evaluation of the traumatic coma data bank computed tomography classification for severe head injury. *J Neurotrauma*. 2001;18(7):649-55.
194. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008;5(8):e165.
195. Shiga T, Ikoma K, Katoh C, Isoyama H, Matsuyama T, Kuge Y, et al. Loss of neuronal integrity: a cause of hypometabolism in patients with traumatic brain injury without MRI abnormality in the chronic stage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:817-22.
196. Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24:919-26.
197. Van der Naalt J, Hew JM, van Zomeren AH, Sluiter WJ, Minderhoud JM. Computed tomography and magnetic resonance imaging in mild to moderate head injury: early and late imaging related to outcome. *Ann Neurol*. 1999;46:70-78.
198. Nakamura N, Yamaura A, Shigemori M, Ogawa T, Tokutomi T, Ono J, et al. Final report of the Japan Neurotrauma Data bank Project 1998-2001:1002 cases of traumatic Brain injury. *Neurol Med Chir*. 2006;46:567-74.
199. Shi XY, Tang ZQ, Sun D, He XJ. Evaluation of hyperbaric oxygen treatment of neuropsychiatric disorders following traumatic brain injury. *Chin Med J*. 2006;119(23):1978-82.
200. Bavetta S, Nimmon CC, McCabe J, Huneidi AH, Bomanji J, Birkenfeld B, et al. A prospective study comparing SPET with MRI and CT as prognostic indicators following severe closed head injury. *Nucl Med Comm*. 1994;15:961-68.
201. Oder W, Goldenberg G, Spatt J, Podreka I, Binder H, Deecke L. Behavioral and psychosocial sequelae of severe closed head injury and regional cerebral blood flow. A SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1992;55:475-80.
202. Granacher RP Jr. Commentary: applications of functional Neuroimaging to civil litigation of mild traumatic Injury. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2008;36(3):323-28.
203. Wortzel HS, Filley CM, Anderson CA, Oster T, Arciniegas DB. Forensic applications of cerebral single photon emission computed tomography in mild traumatic brain injury. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2008;36:310-22.
204. Ward NS, Frackowiak RS. The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury. *J Physiol Paris*. 2006;99:425-36.
205. Tenjin H, Ueda S, Mizukawa N, Imahori Y, Hino A, Yamaki T, et al. Positron emission tomographic studies on cerebral hemodynamics in

- patients with cerebral contusion *Neurosurgery*. 1990;26(6):971-9.
206. Worley G, Hoffman JM, Paine SS, Kalman SL, Claerhout SJ, Boyko OB, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in children and adolescents with traumatic brain injury. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(3):213-20.
207. Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Nakashima T, Iwama T. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:856-62.
208. Kraus FM, Susmaras T, Caughlin PB, Walker JC, Sweeney AJ, Little MD. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2007;130:2508-19.
209. Graham DI, Gennarelli TA, McIntosh TK. Graham DI, Lantos PI, eds. *Neuropathology*, 7th ed. London: Greenfield's Oude Arnold, 2002.
210. Van der Naalt J. Prediction of outcome in mild to moderate head injury: a review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001;23:837-51.
211. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Critical Care*. 2007;11:230-42
212. Coyne KE. MRI: A Guided Tour. Disponible en: ww.magnet.fsu.edu/education/tutorials/magnetacademy/mri.
213. Schild H H, editor. *IRM Hecha Fácil (...bueno, casi)*. Berlin: Shering, 1993.
214. Hesselink J. R. Basic principles of RM Imaging. Disponible en <http://spinward.ucsd.edu/NeuroWeb/Text/br-100.htm>.
215. Coles J P. Imaging after brain injury. *Br J Anesth*. 2007;99:49-60.
216. Blackman JA, James A, Rice H, Sydney A, Matsumoto JA, Conaway MR, et al. Brain Imaging as a Predictor of Early Functional Outcome Following Traumatic Brain Injury in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18(6):493-03.
217. Scheid R, Yves von Cramon DY. Clinical Findings in the Chronic Phase of Traumatic Brain Injury. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(12):199-05.
218. Gross H, Kling A, Henry G, Herndon C, Lavretsky H. Local cerebral glucose metabolism in patients with long-term behavioral and cognitive deficits following mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8:324-34.
219. Dikranian K, Cohen R, Mac Donald C, Pan Y, Brakefield D, Bayly P, et al. Mild traumatic brain injury to the infant mouse causes robust white matter axonal degeneration which precedes apoptotic death of cortical and thalamic neurons. *Exp Neurol*. 2008;211(2):551-60.
220. Hattori N, Huang SC, Wu HM, Yeh E, Glenn TC, Vespa PM, et al. Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med*. 2003;44:1709-16.
221. Kempinsky WH. Spatially remote effects of focal brain injury: relation to diaschisis. *Trans Am Neurol Assoc*. 1956;81:79-82.
222. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, Chatfield DA, Bradley PG, Johnston AJ. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain*. 2005;

- 128:1931–42.
223. Junck I, Gilman S, Rotheley JR, Betley AT, Hichwa R D. A relationship between metabolism in frontal lobes and cerebellum in normal subjects studied with PET. *J Cereb Blood Flow Metab.*1988;8:774-82.
224. Niimura K, Chugani DC, Muzik O, Cugani HT. Cerebellar reorganization following cortical injury in humans: effects of lesion size and age. *Neurology.*1999;52:792-97.
225. Shamoto H, Chugani HT. Glucose metabolism in the human cerebellum: an analysis of crossed cerebellar diaschisis in children with unilateral cerebral injury. *J Child Neurol.* 1997;12:407-14.
226. Alavi A, Mirot A, Newberg A, Alves W, Gosfield T, BerLIN J, et al. Fluorine-18-FDG evaluation of crossed cerebellar diaschisis in head injury. *J Nucl Med.* 1997;38:1717-20.
227. Gilckstein M, Doron K. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum.* 2008;7:589-94.
228. Hu D, Shen H, Zhou Z. Functional asymmetry in the cerebellum: a brief review. *Cerebellum.* 2008;7:304-13.
229. Fulham MJ, Brooks RA, Hallett M, DiChiro G. Cerebellar diaschisis revisited: pontine hypometabolism and dentate sparing. *Neurology.* 1992;42:2266-73.
230. Feene D M, Baron J C. Diaschisis. *Stroke.* 1986;17:817-30.
231. Meyer JS, Obara K, Muramatsu K. Diaschisis. *Neurol Res.* 1993;15:362-66.
232. Lupi A, Bertagnoni G, Algarello M, Orsolon P, Malfatti V, Zanco P, et al. Cerebellar vermis relative hypermetabolism: an almost constant PET finding in an injured brain. *Clin Nucl Med.* 2007;32:445-51.
233. Murray GD, Butcher I, Mchugh GS, Lu J, Mushkudiani AN, Maas AIR, et al. Multivariable Prognostic Analysis in Traumatic Brain Injury: Results from the IMPACT Study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):329-37.
234. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal.* 1965;14:56-61.
235. Van Bennekom C, Jelles F, Lankhorst G, Bouter L. Responsiveness of the Rehabilitation Activities Profile and the Barthel Index. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1996;49(1):39-44.
236. Wellwood I, Dennis MS, Warlow CP. A Comparison of the Barthel Index and the OPCS Disability Instrument used to Measure Outcome after Acute Stroke. *Age Ageing.* 1995;24:54-57.
237. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):232-38.
238. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9442):1321-28.
239. Teasdale G., Jennett, B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir.* 1976;34:45-45.
240. Humayun MS, Presty SK, Lafrance ND, Holcomb HH, Loats H, Long

- DM, et al. Local cerebral glucose abnormalities in mild closed head injured patients with cognitive impairments. *Nucl Med Común.* 1989;10(5):335-44.
241. Talairach J, Tournoux P, eds. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* New York:Thieme, 1988.
242. Ashburner J, Friston K, Holmes A, Poline JB. *Statistical Parametric Mapping.* University College London. Londres, Reino Unido. Disponible en: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
243. Lewine JD, Davis JT, Bigler E, Thoma R, Hill D, Funke M. Objective Documentation of Traumatic Brain Injury Subsequent to Mild Head Trauma: Multimodal Brain Imaging With MEG, SPECT, and MRI. *J Head Trauma Rehabil.* 2007;22(3):141–45.
244. Kim YW, Kim DY, Shin JC, Park CI, Lee JD. The Changes of Cortical Metabolism Associated With the Clinical Response to Donepezil Therapy in Traumatic Brain Injury. *Clin Neuropharm.* 2009;32:63-68.
245. Hutchinson PJ, Gupta AK, Fryer TF, Al-Rawi PG, Chatfield DA, Coles PJ. Correlation Between Cerebral Blood Flow, Substrate Delivery, and Metabolism in Head Injury: A Combined Microdialysis and Triple Oxygen Positron Emission Tomography Study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:735–45.
246. Haibo D, Melanie B, Xuchu W, Didier L, Steven L. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery?. *Clin Med.* 2008;8:502–07.