

Estado vegetativo. Conceptos actuales

Raúl Carillo Esper,* Rene Cristina Hernández Campuzano,** Jorge Gabriel Puebla Clark,***
Atlaí Castillo Heredia ****

RESUMEN

El estado vegetativo es cada vez más frecuente debido a los progresos en el diagnóstico temprano y tratamiento de la enfermedad cerebral grave, en especial del traumatismo craneoencefálico. El estado vegetativo se caracteriza por la falta de conciencia de sí mismo y del medio ambiente acompañado de ciclos de sueño y vigilia. En los últimos años se han desarrollado guías que en su definición puntualizan el diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento y, sobre todo, los aspectos éticos, morales y legales que regulan la atención y seguimiento de este grupo de enfermos. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica actual relacionada con este estado, con la finalidad de que todos los involucrados en la atención de estos enfermos tengan a su disposición las mejores herramientas para ofrecer los más elevados estándares de calidad y seguridad.

Palabras clave: estado vegetativo, estado de mínima conciencia, zolpidem.

ABSTRACT

The vegetative state is increasingly more frequently due to advances in early diagnosis and treatment of severe brain disease, in particular the traumatic brain injury. The vegetative state is defined as a clinical condition that occurs with lack of awareness of itself and the environment, coupled with sleep/awake cycles.

In recent years guidelines have been developed in which points in its definition, diagnosis, differential diagnosis, treatment and particularly ethical, moral and legal aspects governing the management and follow-up of this group of patients. This work aims to make a review of the current scientific evidence related to this interesting entity with the aim that everyone involved in the management of these patients have at their disposal the best tools to provide to these patients with the highest standards of quality and safety of care.

Key words: Vegetative state, State of minimally conscious, zolpidem.

Desde principios del siglo pasado se han intentado explicar los diferentes estados de conciencia alterada derivados de las lesiones cerebrales, que se clasifican con base en su fisiología, topografía y etiología.

Existe un tipo particular de alteración del estado de conciencia caracterizado por: apertura ocular, automatismo respiratorio, ciclos de sueño-vigilia y movimientos reflejos para el que se han acuñado varias definiciones y términos, de los que destacan:¹ síndrome apático (Kretschmer 1940), mutismo cinético (Cairns 1941), parasomnia (Jefferson 1944), coma prolongado (Nakamura 1965) y coma en vigilia (Gerstenbrand 1967).² En 1972 Jenner y Plum³ acuñaron el término “estado vegetativo persistente” en pacientes con daño cerebral severo que evolucionaron del coma a un estado de despierto sin conciencia. Hace poco, el European Task Force on Disorders of Consciousness propuso un término más descriptivo y neutral: síndrome de vigilia sin respuesta.⁴

La incidencia del estado vegetativo persistente ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. En Estados Unidos se estima un promedio de entre 14,000 y 35,000 casos nuevos por año, con una tasa de mortalidad que puede llegar hasta 40% en el primer año. A pesar del gran avance en técnicas diagnósticas y terapéuticas, la

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de segundo año de anestesiología del Hospital General del Estado de Durango.

*** Residente de cuarto año de medicina interna del Hospital General de Sonora.

**** Residente de tercer año de medicina interna del Hospital General Manuel Gea González.

Correspondencia. Dr. Jorge Gabriel Puebla Clark. Servicio de terapia intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150. Col. Toriello Guerra. México 14050, DF. Correo electrónico: J.puebla.c@hotmail.com

Recibido: noviembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Carillo-Esper R, Hernández-Campuzano RC, Puebla-Clark JC, Castillo-Heredia A. Estado vegetativo. Conceptos actuales. Med Int Mex 2012;28(2):162-170.

atención de estos pacientes plantea una serie de problemas médicos, éticos, legales y psicológicos que hacen que su tratamiento integral sea un reto difícil para neurólogos, psicólogos, intensivistas e internistas.⁵

El objetivo de este trabajo es poner a la consideración de todos los interesados en la atención del estado vegetativo, los conceptos más recientes relacionados con el abordaje, diagnóstico y tratamiento de este cada vez más frecuente estado.

DEFINICIÓN

El Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State define al estado vegetativo persistente como una condición clínica que se manifiesta con falta de conciencia de sí mismo y del medio ambiente, acompañado con ciclos de sueño-vigilia, sin evidencia de comprensión del lenguaje o expresión, donde las funciones autonómicas están preservadas para apoyar las cardiorrespiratorias, acompañado de movimientos espontáneos o provocado de manera no intencionada.⁶

Bases anatómicas y fisiopatológicas

La conciencia depende de la interacción entre la corteza cerebral, el tallo encefálico y el tálamo. Cuando alguno de estos sistemas se desconecta de los otros, la conciencia se ve afectada. El estado vegetativo se caracteriza, clásicamente, como una desconexión entre el tálamo y la corteza, secundaria a un daño talámico bilateral, daño cortical difuso o daño a los conductos de la sustancia blanca.⁷ Diversos estudios han señalado que los pacientes en estado vegetativo persistente de origen traumático tienen daño difuso subcortical en la sustancia blanca, mientras que los casos de daño cerebral no traumático son de lesiones extensas de la corteza asociadas, la mayor parte de las veces, con daño talámico.⁸ Sin embargo, los pacientes en estado mínimo de conciencia no suelen tener alteraciones talámicas.⁹

Cuando sucede una lesión cerebral por traumatismo, o no, el paciente puede perder el estado de alerta y caer en coma. En la mayoría de los casos con daño severo el fallecimiento suele ocurrir a los pocos días. Si el paciente evoluciona a la mejoría y es capaz de abrir los ojos, se considera que ha salido del estado de coma, pero si sigue indiferente al medio, se dice que ha evolucionado a un estado vegetativo. Lo común es que el paciente en estado

vegetativo recupere la conciencia de manera gradual y entre a un estado mínimo de conciencia, seguido de un periodo de amnesia postraumática. En la mayoría de los casos el paciente se recupera con el paso de varias semanas, pero en algunas ocasiones puede permanecer en un estado con “despertares” pero sin evidencia de conciencia, y así permanecen durante varios meses e incluso años.¹⁰ A este estado se le denomina vegetativo y se agrega el epíteto de “persistente” en función del tiempo que el paciente permanezca así.

Evolución

Luego de una lesión cerebral traumática, o no, la conciencia se altera mientras se recupera espontáneamente o llega a ser permanente y crónica.⁷

Como parte del cuadro clínico evolutivo del paciente es frecuente la hiperactividad simpática paroxística, también llamada tormenta simpática o disautonomía; es común en lesiones cerebrales profundas o extensas, o ambas, sobre todo en jóvenes y en lesiones cerebrales traumáticas. Es una respuesta exagerada al estrés que ocurre entre 15 y 33% de los pacientes en estado de coma con graves lesiones cerebrales traumáticas en la fase aguda de recuperación, atribuido a una disfunción del eje hipotálamo-diencefálico en asociación con el daño axonal difuso severo o hipoxia. Sucede en los primeros siete días posteriores a la lesión y llega a ser inadvertida.

Su definición clínica es una hiperactividad simpática con características motoras adicionales, que pueden ser: postura de descerebración o decorticación, espasticidad, hipertonía o distonía, o ambas, bruxismo y agitación.¹¹ Se determina por el aumento paroxístico en al menos cinco de los siguientes signos clínicos, al menos durante dos semanas con ausencia de otras causas potenciales:¹² temperatura: hipertermia o hipotermia; frecuencia cardiaca: taquicardia de más de 120 latidos por minuto; presión arterial: sistólica superior a 160 mmHg; frecuencia respiratoria: taquipnea de más de 30 respiraciones por minuto; diaforesis; postura de descerebración o decorticación y aumento del tono muscular y rubor.

Los factores de mejor pronóstico son la edad y el tipo de lesión. La probabilidad de recuperar la independencia funcional a un año se reduce en 21% en menores de 20 años, 9% entre 20 y 29 años y 0% en mayores de 40 años. Las lesiones traumáticas de cerebro tienen mejor recuperación de la independencia a un año que las no traumáticas,

de 24 y 4%, respectivamente, lo que genera recuperación de la conciencia en 52% en traumáticas.⁸ La esperanza de vida de un paciente con estado vegetativo persistente es de 3 a 5 años.

Diagnóstico diferencial

Existen múltiples lesiones cerebrales, de causa traumática, o no, que pueden ocasionar daño cerebral de una severidad suficiente como para provocar un estado vegetativo persistente. Por desgracia, el estado de conciencia no siempre puede ser percibido directamente por el médico, lo que ocasiona que la evaluación clínica sea subjetiva y provoque errores en el diagnóstico y en la clasificación de este estado de la conciencia.⁶ Además, existen múltiples factores que dificultan aún más el diagnóstico: la ventilación asistida o traqueostomía, la gran discapacidad motora, fluctuaciones en el nivel de excitación y la reducción de la capacidad de atención.¹³ Se han demostrado porcentajes de error incluso de 40% en el diagnóstico de pacientes con estado mínimo conciencia a los que se les daba tratamiento para estado vegetativo persistente. Por esta razón se han preparado diversas escalas y criterios para la clasificación precisa de las alteraciones de la conciencia (Cuadro 2).

Las alteraciones de la conciencia se dividen en: coma, estado vegetativo persistente, permanente, estado de mínima conciencia y síndrome de enclaustramiento, con los que debe realizarse el diagnóstico diferencial.

El estado de coma puede sobrevenir en ausencia de excitación, estímulo y apertura de ojos espontánea, sin ciclos de sueño-vigilia ni conciencia de ellos mismos o el medio externo, carece de evidencia de respuestas o comprensión del lenguaje y expresión. Los pacientes que sobreviven comienzan una etapa de recuperación a las dos o cuatro semanas, y evolucionan a un estado vegetativo o mínimamente consciente.¹⁴

El estado vegetativo se divide en persistente y permanente en donde la diferencia entre ellos es el tiempo de evolución según la lesión cerebral; cuando no es traumática se considera desde el inicio de la lesión hasta el tercer mes y para una lesión traumática es hasta un año de evolución.

De acuerdo con el "Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State" debe cumplir con tres criterios diagnósticos:⁶

1. No debe haber evidencia de respuesta a estímulos verbales, auditivos, táctiles, visuales o nocivos.

2. Sin evidencia de comprensión del lenguaje o expresión.

3. Vigilia intermitente, caracterizada por la apertura ocular espontánea, con ciclos de sueño-vigilia.

El estado de mínima conciencia está relacionado con la falta de respuesta profunda. Se caracteriza por ciclos de sueño-vigilia, movimientos reflejos no intencionados y, por lo menos, debe presentar uno de los siguientes comportamientos y deben observarse de forma reproducible o sostenida: obedecer órdenes simples; respuesta verbal de monosílabos o gestual; habla inteligible, no reflexiva, con movimientos intencionales.

Síndrome de enclaustramiento: no existe alteración de la conciencia ni de la sensibilidad, hay alteración motora secundaria a una lesión del tronco cerebral que altera las vías motoras descendentes; se caracteriza porque son incapaces de hablar y de tener movimientos oculares y parpadeo limitado.

El comportamiento que comúnmente se asocia con un estado vegetativo y estado de mínima conciencia se señala en el Cuadro 1.

Estudios de imagen

Además del criterio clínico también se utilizan las nuevas formas de medición de la actividad cerebral, como: medidas electrofisiológicas, entre ellas el encefalograma (EEG), que ha demostrado menor correlación con las escalas de valoración. En cambio, el índice encefalograma biespectral (BIS), ha mostrado ser una alternativa interesante con mayor correlación con las escalas de valoración, expresando que cuanto mayor sea el índice encefalograma biespectral, mayor es el estado de conciencia en las escalas de comportamiento.

En varios estudios se ha establecido que los valores del índice biespectral son significativamente inferiores en pacientes con diagnóstico de estado vegetativo, en comparación con pacientes con estado de mínima conciencia.¹³

La tomografía por emisión de positrones, con estudios posteriores de resonancia magnética funcional, ha comprobado que en los pacientes en estado vegetativo los estímulos no tienen la capacidad de activar órdenes a nivel cortical, en especial en el *precuneus*, en donde se efectúa la integración. No sólo ayuda al diagnóstico sino también al seguimiento de la evolución. Por resonancia magnética funcional se ha demostrado la reanudación de

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial entre estado vegetativo y estado de mínima conciencia

<i>Estado vegetativo</i>	<i>Estado de mínima conciencia</i>
Ciclos vigilia-sueño con apertura ocular espontánea.	Tocar y sostener objetos para adaptarse a la forma y tamaño.
Respiración espontánea.	Contesta con gesto de si/no
Movimientos oculares errantes.	Verbaliza inteligiblemente
Nistagmo.	Sigue instrucciones simples.
Vocalización de sonidos, no palabras.	Alcanzar objetos con una relación clara entre dirección y localización.
Seguimiento breve visual no sostenido.	Vocalizar o un gesto en respuesta directa a una pregunta.
Bostezar, movimientos de masticación.	Sostener la búsqueda visual de estímulos en movimiento.
Ingestión de saliva.	
Movimiento de las extremidades no intencionadas.	Sonreír o llorar según el contenido visual o lingüístico pero no de estímulos.
Postura de decorticación.	
Sobresalto mioclono. Erección relacionada con el sueño	

la actividad de los circuitos tálamo-corticales en pacientes que se recuperan del estado vegetativo.⁷

Atención integral

Luego de corroborar el diagnóstico de estado vegetativo persistente debe iniciarse un programa de atención cuyas metas principales deberán ser: 1) Mantener y, de ser posible, mejorar el estado clínico del paciente, 2) prevenir las complicaciones secundarias (Cuadro 3), 3) promover el ambiente clínico y físico para una recuperación óptima, 4) iniciar un programa de neurorehabilitación, 5) brindar apoyo a la familia y 6) decidir en conjunto con la familia el inicio del tratamiento farmacológico y no farmacológico.¹⁵

Tratamiento farmacológico

Existen varios casos reportados de recuperaciones impresionantes de pacientes en estado vegetativo persistente asociadas con diferentes medicamentos y apoyados por distintas teorías. Estos agentes farmacológicos incluyen medicamentos de diversas clases, que pueden dividirse en dos categorías: los depresores y los estimulantes del sistema nervioso central.¹⁶ (Cuadro 4)

Zolpidem

En el año 2000, Clauss¹⁷ describió el caso de un paciente a quien se administró zolpidem de manera fortuita y tuvo un “extraordinario despertar de un estado semi-comatoso” en el que se encontraba inmerso desde hacía tres años. En el reporte original de Clauss¹⁷ se menciona que el paciente despertó y logró comunicarse con sus familiares 15 minutos después de la administración del medicamen-

to, permaneciendo consciente y comunicándose durante aproximadamente tres horas antes de volver a su estado semi-comatoso previo.

Posterior a la publicación de este suceso inesperado, se publicaron otros casos con efectos similares^{18,19} e, incluso, se difundió a través de los medios como un tratamiento farmacológico “milagroso”.²⁰

El zolpidem es un medicamento hipnótico, no benzodiazepínico, perteneciente a la clase imidazopiridina y ejerce su acción estimulando de manera selectiva a los receptores GABA_A subtipo omega 1 (BZ-1).²¹ Este efecto selectivo lo convierte en un fármaco diferente de las benzodiazepinas y es una clave para explicar su acción en los pacientes con estado vegetativo persistente.

Se han identificado dos eventos clave en la fisiopatología de este tipo de pacientes: 1) la diasquisis, que es la pérdida de la función de un área del cerebro distante del área lesionada y 2) la neuroinactivación, un fenómeno equivalente al proceso de “hibernación” experimentado por el miocardio después de un evento isquémico.²² Estos dos fenómenos tienen como finalidad disminuir las demandas metabólicas neuronales como un mecanismo de defensa para conservar la mayor masa neuronal posible, y están mediados por GABA y adenosina.^{21,22} Con respecto a la acción del zolpidem, se propone que los receptores de GABA en las neuronas hibernantes tienen una conformación diferente a los receptores normales. Esta conformación se modifica por la acción selectiva del zolpidem sobre el receptor GABA_A omega-1, propiciando un cambio de conformación que revierte la neuroinactivación de las áreas afectadas.²²

Cuadro 2. Escalas para evaluar alteraciones de la conciencia

Escala	Comportamiento a evaluar	Escalas (Elementos)	Elementos de respuesta	Puntuación/ interpretación
CNC	Visual, auditivo, obedece órdenes, respuesta a amenaza, olfatoria, táctil, dolor, vocalización	8(11)	Ocurre 2-3 veces, ocurre 1-2 veces, no ocurre.	Puntaje por elemento: 0-0.89 no coma; 0.9-2.0 cerca del coma; 2.01-2.89 coma moderado; 2.9-3.49 coma severo; 3.5-4 coma extremo
CRS-R	Auditivo, visión, oral, motor, comunicación y excitación	6(23)	Ausente o presente	Puntaje total 0-23
CLOCS	Respuesta ocular, motor, postura, comunicación, sensibilidad general	7(7)	Varios por elemento 5-9 respuestas ancladas	Puntaje total 0-42
DOCS	Auditivo, visual, táctil, sensitivo, deglución, olfatorio	1(23)	Nada, generalizado, localizado	Puntaje total transformado 0-100
FOUR	Respuesta ocular, respuesta motora, respiración y reflejos cerebrales	4(4)	5 respuestas ancladas	Puntaje total 0-16
GLS	Ojo, verbal, motor, reflejos cerebrales	4(4)	Varía por elemento 4-6 respuestas ancladas	Puntaje total 3-20
INNS	Respuesta ocular, auditivo, doloroso, postural, oral	1(8)	Varía por elemento 3-4 respuestas ancladas	Puntaje total 0-23
LOEW	Movilidad, respiración, visual, auditivo y comunicación	5(25)	5 respuestas ancladas	Puntaje total 0-100
RLS86	Sensibilidad	1(1)	8 niveles de reacción	1-3 sensible 4-8 no sensible
SMART	Auditivo, visión, táctil, olfatoria, gustativa, inconsciencia, motor y comunicación	8(8)	5 respuestas ancladas	Cada escala va de 1-5 EMC o mayor si logra 5 en la modalidad sensitiva en 5 elementos consecutivos
SSAM	Auditivo, visión, táctil, olfatoria, gustativa, apertura ocular, motor y vocalización	5(15)	6 respuestas ancladas	Puntaje total 12-90
WHIM	Comportamiento básico, social/memoria comunicación, atención/orientación cognitiva	4(58)	Ausente o presente	Puntaje total 0-58
WNSSP	Visual, táctil, olfatoria y excitación	5(32)	Varía por elemento 3-6	Puntaje total 0-110

CNC: Coma/Near-Coma Scale; **CRS-R:** Coma Recovery Scale-Revised; **CLOCS:** Comprehensive Levels of Consciousness Scale; **DOCS:** Disorders of Consciousness Scale; **FOUR:** Full Outline of UnResponsiveness Score; **GLS:** Glasgow-Liege Coma Scale; **INNS:** Innsbruck Coma Scale; **LOEW:** Loewenstein Communication Scale; **RLS85:** Swedish Reaction Level Scale-1985; **SMART:** Sensory Modality Assessment Technique; **SSAM:** Sensory Stimulation Assessment Measure; **WHIM:** Wessex Head Injury Matrix; **WNSSP:** Western Neuro Sensory Stimulation Profile.

A pesar de que la mayor parte de la información disponible se ha obtenido de reportes de caso y de estudios en animales e *in vitro*, y la carencia de evidencia contundente que provenga de estudios clínicos controlados ha favorecido que la difusión del zolpidem como tratamiento para el estado vegetativo persistente sea escasa.

Otro mecanismo propuesto para el efecto del zolpidem es el aumento del flujo sanguíneo a las áreas del cerebro afectadas.¹⁹ Con el propósito de corroborar esta

información, Snyman²³ y sus colaboradores realizaron un estudio controlado con placebo donde se incluyeron tres pacientes de 4, 6 y 17 años de edad en estado vegetativo persistente de 2 a 4 años de duración; sin embargo, no hubo diferencia clínica en los patrones de metabolismo regional de la glucosa evidenciado por tomografía por emisión de positrones.

Whyte y Myers²⁴ reportaron, en 2009, un estudio controlado con placebo al que incluyeron 15 pacientes

Cuadro 3. Principales complicaciones asociadas con el estado vegetativo

- Contracturas musculares
- Complicaciones vesicales y de vías urinarias
- Estreñimiento y diarrea
- Desnutrición
- Infecciones respiratorias
- Úlceras por estrés
- Trombosis venosa profunda
- Úlceras por decúbito
- Osificación heterotópica
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Rompimiento de la dinámica familiar

en estado vegetativo persistente, en quienes observaron una respuesta favorable sólo en uno de ellos (7%), lo que sugiere que debe existir alguna característica clínica y neurofisiológica que logre dividir a los pacientes en “respondedores” y “no respondedores” al zolpidem.

Lamotrigina

Es un anticonvulsivante que bloquea los impulsos neuronales repetitivos y retarda la recuperación de los canales de Na^+ de un modo similar a la fenitoína y la carbamazepina; sin embargo, también inhibe la liberación postsináptica de glutamato,²⁵ lo que podría explicar un efecto sinérgico con la acción inhibitoria del baclofeno.¹⁶

Chatam y Netsky²⁶ encontraron que 75% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con lamotrigina durante la rehabilitación posterior a una lesión cerebral severa (pero que no cumplían con la definición de estado vegetativo persistente) tuvieron una progresión más rápida de lo esperado hacia la mejoría y mayor probabilidad de

reintegrarse a la comunidad. Sin embargo, la lamotrigina en pacientes en estado vegetativo persistente no ha sido adecuadamente estudiada y la evidencia es insuficiente para emitir conclusiones acerca del mecanismo de acción responsable de la mejoría.

Baclofeno

El baclofeno suele indicarse para tratar la espasticidad de origen espinal o cerebral al reforzar la acción inhibitoria de la transmisión GABAérgica.²⁷ Sará²⁸ describió el curso de cinco pacientes en estado vegetativo persistente a quienes se prescribió baclofeno intratecal y se logró que tres tuvieran mejoría leve en su estado de conciencia.

Existen dos posibles mecanismos que intentan explicar la mejoría en esta cohorte de pacientes: 1) un efecto de modulación espinal que llevaría impulsos de forma centrípeta hacia la corteza, eliminando la sobrecarga de impulsos propioceptivos dados por la espasticidad, favoreciendo así una adecuada activación cortical; y 2) la modulación del ciclo sueño-vigilia, que aunque coexiste en estos pacientes, podría estar mal regulado, interfiriendo con el estado de alerta básico y la recuperación de la conciencia.^{16,28}

Si bien estos pacientes permanecieron con incapacidad severa a pesar del tratamiento, se considera que el resultado fue significativo puesto que haber recuperado el estado de conciencia es un prerrequisito indispensable para las metas de rehabilitación.

Agentes dopaminérgicos

Las lesiones cerebrales que resultan en daño axonal difuso se han relacionado con alteraciones en las vías dopaminérgicas. En la vía nigro-estriada, la dopamina

Cuadro 4. Fármacos con indicación para pacientes en estado vegetativo persistente

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis
Depresores del SNC		
Zolpidem	Agonista selectivo del receptor GABA _A omega-1 (BZ-1)	10 mg/d
Lamotrigina	Bloqueo de los canales de Na^+ y efecto antiglutaminérgico	200-400 mg/d
Baclofeno (intratecal)	Agonista de los receptores GABA _B	200-400 mcg/d
Estimulantes del SNC		
Amantadina	Bloqueo de recaptación de dopamina Antagonista de los receptores de NMDA	200 mg/d
Levodopa	Precursor de dopamina	100-375 mg/d

NMDA: N-metil D-aspartato; **NA:** Noradrenalina; **GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

juega un papel importante en el inicio y la velocidad de los movimientos, en el sistema mesolímbico se encarga de la emoción, la motivación, el aprendizaje y la memoria y en las vías mesocorticales (que se encuentran conectadas con los lóbulos frontales) la dopamina regula la motivación, la planeación y la atención.¹⁶ Por lo tanto, como la dopamina es el neurotransmisor clave en la regulación de la conducta, el humor, el lenguaje, la cognición, la vigilia y el control motor, su inhibición se relaciona directamente con la insuficiencia neurológica en los pacientes en estado vegetativo persistente.

La L-dopa-carbidopa actúa a nivel presináptico como un precursor de dopamina.²⁵ Ugoya y Akinyemi²⁹ reportaron una serie de 11 casos de pacientes en estado vegetativo persistente de diversas causas a quienes se les administró L-dopa-carbidopa durante dos a cinco meses, con mejoría significativa en cuatro de ellos (36.4%). En este estudio se propone que el efecto principal de L-dopa/carbidopa se debe a su acción en las vías dopaminérgicas de los ganglios basales; sin embargo, la información es insuficiente y es necesario investigar aún más.

La amantadina es otro fármaco con efecto dopaminérgico (aunque también es antagonista de los receptores NMDA) que ha mostrado resultados similares al zolpidem y a L-dopa-carbidopa e, incluso, con duración del efecto terapéutico más prolongada.³⁰ En un reporte de caso realizado por Schnakers³¹ de un paciente de 23 años en estado de conciencia mínima secundario a paro cardiorrespiratorio, tuvo mejoría cognitiva después de tres semanas de tratamiento con amantadina; las respuestas favorables se asociaron con aumento del metabolismo de la corteza fronto-parietal. El paciente se deterioró de nuevo al suspender la amantadina.

Otros agentes

Existen reportes de caso donde se han utilizado otros agentes farmacológicos: metilfenidato, bromocriptina, apomorfina y antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, se requieren estudios a mayor escala, más específicos, doble ciegos y controlados con placebo antes de poder llegar a conclusiones definitivas de la eficacia de estos tratamientos.^{10,15,16,30}

Tratamiento no farmacológico

Estimulación cerebral profunda (Deep brain stimulation; DBP)
Esta técnica consiste en la implantación de un electrodo

dentro del cerebro (casi siempre en el tálamo) con la finalidad de reactivar los mecanismos de interconectividad entre las diferentes áreas anatómicas que sirven de soporte para la comunicación y las conductas mediadas por la voluntad.¹⁰

El concepto de la estimulación cerebral profunda está inspirado en los experimentos originales de Moruzzi y Magoun en 1949; sin embargo, su aplicación clínica enfrenta varios problemas: no tiene una adecuada base empírica ni teórica, los métodos de evaluación utilizados en los pocos estudios realizados en humanos no han logrado establecer si los cambios electroencefalográficos registrados en los sujetos de estudio se deben a la neuroestimulación o a la evolución natural del padecimiento. Además, estos cambios no han tenido traducción clínica. Debido a todo lo anterior, no existen bases suficientes para recomendar su indicación en pacientes en estado vegetativo persistente fuera de un contexto meramente experimental.³²

Otras terapias

Las técnicas de estimulación sensorial multimodal y la regulación sensorial tienen como objetivo proveer un estímulo sensorial con una frecuencia programada, estimulando de manera separada los cinco sentidos con la finalidad de que esto promueva una reinnervación sináptica y acelere el proceso de rehabilitación neuronal. También se busca prevenir la falta de sensibilidad y facilitar la coherencia entre el cerebro y las sensaciones en las diferentes áreas del cuerpo. Las sesiones de estimulación deben alternarse con periodos de descanso para lograr incrementar la habilidad del paciente para responder durante las próximas sesiones.¹⁰

Las terapias físicas y ocupacionales se utilizan en los centros de rehabilitación para prevenir complicaciones y facilitar la recuperación. Existe evidencia no controlada de que el inicio temprano lleva a mejores resultados.³³

Los efectos benéficos de todas estas técnicas se encuentran en debate y aún no están basados en evidencias contundentes.¹⁰

Marco ético y legislativo

El nivel apropiado de tratamiento de los pacientes en estado vegetativo persistente depende de su diagnóstico de base, el pronóstico y las posibles opciones terapéuticas (por ejemplo, una orden de no resucitación) que hayan sido determinadas de antemano por el paciente.

La labor principal del médico debe ser: lograr establecer un diagnóstico preciso, un pronóstico basado en la mejor evidencia disponible y asegurarse que la explicación del diagnóstico y el pronóstico sea bien entendida por los familiares del paciente, sin ser sesgada por las ideas y valores del propio médico.³

La calidad de vida del enfermo y su familia, en el marco ético, moral y legal individualizado, es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. En los casos de ECM no hay duda acerca de la capacidad del paciente para percibir el sufrimiento; sin embargo, en los casos de estado vegetativo persistente las opiniones están divididas, la mayoría de los médicos opina que el paciente es incapaz de percibir el sufrimiento puesto que se encuentra en un estado de inconsciencia. A pesar de esto, todos los pacientes deben recibir tratamientos paliativos.³

Desde el punto de vista legal, en nuestro país no existe un marco jurídico ni legislativo adecuado para este tipo de pacientes. Incluso, en países más industrializados, como Estados Unidos, no hay un consenso entre los diferentes estados de la unión acerca de cómo afrontar situaciones tan delicadas como la suspensión de la alimentación enteral o tomar la decisión de realizar eutanasia activa o pasiva en los casos en que el paciente no haya dejado una orden manifestando sus deseos previamente.³⁴ Mientras no se legisle en México la situación del médico y la familia ante estos hechos, deberemos apegarnos a las normas éticas y legales de la comunidad internacional.

CONCLUSIONES

El estado vegetativo es un problema de incidencia creciente debido a las mejoras en el diagnóstico, monitoreo y atención multimodal de los pacientes con lesiones cerebrales graves. En el mundo se han desarrollado guías de práctica clínica enfocadas a emitir recomendaciones para hacer más eficiente el diagnóstico y atención del estado vegetativo. En varios países han desarrollado e implantado el marco jurídico y ético relacionado con la toma de decisiones en la atención de pacientes en estado vegetativo. En nuestro país es necesario que los interesados e involucrados en la atención de estos enfermos se reúnan para elaborar guías propias congruentes con la realidad nacional y, de esta manera, unificar los criterios de diagnóstico y atención. También es prioritario sentar las bases para estructurar la normatividad jurídica relacionada con la atención del

paciente en estado vegetativo en el entorno de las mejores prácticas y la ética.

REFERENCIAS

- Grossmann P. Post-traumatic apallic syndrome following head injury. Part 1: Clinical characteristics. *Disabil Rehabil* 1996;18:1-20.
- Dávila-Maldonado L. Estado vegetativo crónico persistente. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1993;16:74-80.
- Krimchansky B, Galperin T, Groswasser Z. Vegetative State. *IMAJ* 2006;8:819-823.
- Gosseries O, Bruno M, Chatelle C, Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Soddu A. Disorders of consciousness: What's in a name? *Neuro Rehabilitation* 2011;28:3-14.
- The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: Assessment and management of patients in the persistent vegetative state. *Neurology* 1995;45:1015-1018.
- Seel R, Sherer M, Whyte J, Katz D, Giacino J, Rosenbaum A. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-1813.
- Bernat J. Current Controversies in States of Chronic Unconsciousness. *Neurology Clinical Practice* 2010;75(Suppl 1):S33-S38.
- Monti M, Laureys S, Owen A. The Vegetative State. *BMJ* 2010;341:376.
- Fernandez-Espejo D, Junque C, Bernabeu M, Roig-Rovira T, Vendrell P, Mercader J. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J. Neurotrauma* 2010;27:1187-1193.
- Cvetkovic D, Cosic I. States of consciousness. The Frontiers Collection. Chapter 2, Disorders of consciousness: coma, vegetative and minimally conscious states. Ed Springer-Verlag, Berlin 2011.
- Levy E, McVeigh U, Ramsay A. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity (Sympathetic Storm) in a Patient With Permanent Vegetative State. *Journal of Palliative Medicine* 2011;14(X).
- Dolce G, Quintieri M, Leto E, Milano M, Pileggi A, Lagani V. Dysautonomia and clinical outcome in vegetative state. *Journal of Neurotrauma* 2008;25:1079-1082.
- Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Injury* 2008;22:926-931.
- Owen A. Disorders of Consciousness. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124: 225-238.
- Andrews K. International working party on the management of the vegetative state: summary report. *Brain injury* 1996;10:797-806.
- Pistoia F, Mura E, Govoni S, Fini M, Sará M. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness. Is there a role for Drugs? *CNS Drugs* 2010;24(8):625-638.
- Clauss RP, Guldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagen RR. Extraordinary arousal from semi comatose state on zolpidem: a case report. *South African Medical Journal* 2000;90:68-72.

18. Cohen S, Duong T. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:229-231.
19. Singh R, McDonald C, Dawson K, Lewis S, Pringle AM, Smith S, et al. Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Injury* 2008;22:103-106.
20. The Guardian. Court orders "miracle" drug treatment. 7 december 2006;4.
21. García-Santos G, Herrera F, Martín V, Rodríguez-Blanco J, Antolín I, Fernández-Marí F, et al. Antioxidant activity and neuroprotective effects of zolpidem and several synthesis intermediates. *Free Radical Research* 2004;38:1289-1299.
22. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *Neurorehabilitation* 2006;21:23-28.
23. Snyman N, Egan JR, Howman-Giles R, Scheinberg A. Zolpidem for persistent vegetative state. A placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics* 2010;41:223-227.
24. Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness. A preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:410-418.
25. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. Chapter 19: Pharmacology of epilepsy. New York: McGraw-Hill, 2008;331.
26. Chatam-Showalter PE, Netsky-Kimmel D. Stimulating consciousness and cognition following severe brain injury: a new potential clinical use for lamotrigine. *Brain injury* 2000;14(11):997-1001.
27. Dario A. Relationship between intrathecal baclofen and the central nervous system. *Acta Neurochir* 2007;97 (Suppl):461-464.
28. Sará M, Pistoia F, Mura E, Onorati P, Govoni S. Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1245-1249.
29. Ugoya S, Akinyemi R. The place of L-dopa/carbidopa in persistent vegetative state. *Clinical neuropharmacology* 2010;33(6):279-284.
30. Whyte J, Katz D, Long D. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(3):453-462.
31. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, Majerus S, Moonen G, Boly M, et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurosurg Psychiatry* 2008;79:225-227.
32. Shah SA, Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation – a review of proposed mechanism and investigational studies. *European Journal of Neuroscience* 2010;32:1135-1144.
33. Shiel A, Burn JP, Henry D. The effects of increased rehabilitation therapy after brain injury: results of a prospective controlled trial. *Clin Rehabil* 2001;15(5):501-514.
34. Larriviere D, Bonnie R. Terminating artificial nutrition and hydration in persistent vegetative state patients. Current and proposed state laws. *Neurology* 2006;66:1624-1628.