

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/ neurología



ORIGINAL

Metabolismo talámico y situación neurológica tras un traumatismo craneoencefálico. Estudio mediante PET-FDG y morfometría basada en vóxel

N. Lull^{a,b}, E. Noé^{c,*}, J.J. Lull^a, J. García-Panach^{a,c}, G. García-Martí^d, J. Chirivella^c, J. Ferri^c, R. Sopena^e, L. de La Cueva^f y M. Robles^a

^aITACA Grupo de Informática Biomédica, Instituto ITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

^bUniversidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, España

^cServicio de Daño Cerebral Hospitales NISA, Instituto Valenciano de Neurorrehabilitación (IVAN), Valencia, España

^dHospital Quirón, Valencia, España

^eServicio de Medicina Nuclear, Hospital 9 de Octubre, Valencia, España

^fServicio de Medicina Nuclear, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 2 de julio de 2009; aceptado el 15 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Análisis basado en vóxel;
Conciencia;
PET-FDG;
Pronóstico;
Tálamo;
Traumatismo craneoencefálico;
Tomografía por emisión de positrones

Resumen

Objetivos: Estudiar la relación entre el metabolismo talámico y la situación neurológica en pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE).

Material y métodos: Se incluyó a 19 pacientes que habían sufrido un TCE grave y 10 sujetos control. De los 19 pacientes, 6 presentaban un grado de alerta bajo (estado vegetativo o estado de mínima conciencia), mientras que 13 mostraban un grado de alerta normal. A todos los pacientes se les realizó una tomografía con emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) 459,4 ± 470,9 días después del TCE. Las imágenes de PET-FDG se normalizaron en intensidad, creándose posteriormente una plantilla metabólica del grupo entre todos los sujetos. El trazado talámico se generó automáticamente con una máscara de la región de interés. Se comparó el metabolismo talámico de los dos grupos de pacientes respecto al grupo control, para ello se utilizó un método de análisis basado en vóxel, con significación estadística, $p < 0,05$ corregido para múltiples comparaciones.

Resultados: Los pacientes con grado de alerta bajo mostraron menor metabolismo talámico (coordenadas MNI-Talairach, 12, -24, 18; $T = 4,1$), con respecto a los sujetos control, que los pacientes con grado de alerta adecuado (14, -28, 6; $T = 5,5$). Estas diferencias en el metabolismo fueron más acentuadas en las regiones internas del tálamo.

Conclusiones: La PET-FDG puede ser una herramienta útil para valorar la situación neurológica después de un TCE. El método utilizado permite una evaluación objetiva y cuan-

* Autor para correspondencia.

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

titativa de imágenes de PET-FDG para grupos de sujetos. Nuestros resultados confirman la vulnerabilidad del tálamo a sufrir los efectos de las fuerzas de aceleración-desaceleración generadas durante un TCE.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Voxel-based analysis;
Consciousness;
PET-FDG;
Prognostic;
Thalamus;
Traumatic brain injury;
Positron emission
tomography

Thalamic metabolism and neurological outcome after traumatic brain injury. A voxel-based morphometric FDG-PET study

Abstract

Objective: To study the relationship between thalamic metabolism and neurological outcome in patients who had sustained a traumatic brain injury (TBI).

Methods: Nineteen patients who had sustained a severe TBI and ten control subjects were included in this study. Six of the 19 patients had a low level of consciousness (vegetative state or minimally conscious state), while thirteen showed normal consciousness. All patients underwent a PET with 18F-FDG, 459.4 ± 470.9 days after the TBI. The FDG-PET images were normalized in intensity, with a metabolic template being created from data derived from all subjects. The thalamic trace was generated automatically with a mask of the region of interest in order to evaluate its metabolism. A comparison between the two groups was carried out by a two sample voxel-based T-test, under the General Linear Model (GLM) framework.

Results: Patients with low consciousness had lower thalamic metabolism (MNI-Talairach coordinates: 12, -24, 18; $T = 4.1$) than patients with adequate awareness (14, -28, 6; $T = 5.5$). Control subjects showed the greatest thalamic metabolism compared to both patients groups. These differences in metabolism were more pronounced in the internal regions of the thalamus.

Conclusions: The applied method may be a useful ancillary tool to assess neurological outcomes after a TBI, since it permits an objective quantitative assessment of metabolic function for groups of subjects. Our results confirm the vulnerability of the thalamus to suffering the effects of the acceleration-deceleration forces generated during a TBI. It is hypothesized that patients with low thalamic metabolism represent a subset of subjects highly vulnerable to neurological and functional disability after TBI.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) representan, dentro de la patología cerebral adquirida, el paradigma de heterogeneidad en cuanto a presentación clínica y neuropatología. La variedad de fuerzas dinámicas que se generan durante cada traumatismo, asociado a la distinta tolerancia elástica de los tejidos intracraneales, hace que cada paciente presente una única y compleja combinación de cambios clínicos que son la expresión de una amplia variabilidad de lesiones tisulares¹. Establecer un pronóstico precoz y certero resulta especialmente relevante en los casos de alteración prolongada de la conciencia, como en los estados vegetativos o en los estados de mínima conciencia, dado el alto grado de dependencia futura que estas situaciones conllevan^{2,3}.

En el caso de los TCE, debido a la peculiar diversidad de las lesiones postraumáticas, el clínico se enfrenta a un problema añadido, dado que las pruebas de neuroimagen estructural, que resultan de clara utilidad clínica en otras enfermedades neurológicas adquiridas, pueden ser poco

útiles a la hora de establecer correlaciones anatomoclínicas⁴. A efectos prácticos, se asume que las fuerzas dinámicas generadas tras un TCE cerrado suelen producir lesiones focales contusivas por efecto golpe o golpe-contragolpe y/o lesiones difusas por fenómenos de aceleración-desaceleración o rotación del parénquima cerebral dentro de la estructura ósea del cráneo. Característicamente, mientras que lesiones focales resultan relativamente fáciles de identificar con las técnicas de neuroimagen convencional, las lesiones de daño axonal difuso (DAD), pueden pasar inadvertidas o ser visibles sólo de forma parcial y durante un tiempo limitado con técnicas de neuroimagen poco sensibles⁵⁻⁷. Lo interesante del caso es que estas lesiones tipo DAD, aún siendo más difíciles de visualizar, suelen tener una relación más directa con la recuperación final que la presencia y el volumen de lesiones cerebrales focales⁸.

Hoy se asume que la distribución de estas lesiones de DAD sigue un gradiente de profundidad dependiente de la intensidad de las fuerzas traumáticas ejercidas a nivel cefálico^{9,10}. La afectación de estructuras profundas, como el tá-

lamo, los ganglios basales o el tronco del encéfalo, resulta especialmente relevante, en tanto en cuanto estas zonas actúan de nodos de enlace entre las diferentes áreas cerebrales y a la vez asumen el papel de contacto entre las vías encargadas de mantener el grado de alerta, conciencia y atención¹¹.

La diferente sensibilidad de las técnicas de neuroimagen estructural y funcional a la hora de detectar lesiones tras un TCE es un hecho conocido¹²⁻¹⁴. Esta diferencia a favor de las técnicas de neuroimagen funcional es especialmente notoria a la hora de detectar lesiones de DAD y, en particular, a la hora de detectar alteraciones de función en los núcleos profundos encargados de mantener el grado de alerta^{12,13,15}. En este sentido, los estudios realizados hasta la fecha con tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con TCE han demostrado un vínculo estrecho entre grado de conciencia y metabolismo talámico¹⁶. En los últimos años, el desarrollo de diversos métodos de análisis de imagen vóxel a vóxel han mejorado la precisión y la objetividad a la hora de detectar anomalías metabólicas entre grupos de pacientes con lesiones del sistema nervioso central. En concreto, en pacientes en estado vegetativo tras un TCE, dichos métodos han identificado una alteración específica del metabolismo en una amplia red corticosubcortical como expresión de un síndrome de desconexión que envuelve las vías corticotalamocorticales producido por lesiones tipo DAD¹⁷⁻¹⁹.

En el presente trabajo se introduce una adaptación del método de morfometría basada en vóxel (MBV)^{20,21}, originalmente planteado para imágenes anatómicas de resonancia magnética (RM), para el análisis de imágenes PET. El objetivo principal de este trabajo es estudiar las diferencias en el metabolismo talámico de un grupo de pacientes con diferente evolución clínica después de sufrir un TCE, centrándose específicamente en el análisis del tálamo como estructura implicada en mantener el grado de conciencia y la conexión con el entorno. El método es similar en su concepción al de MBV, en el sentido de que se tiene una sola imagen volumétrica de cada paciente, a diferencia de los trabajos anteriormente citados¹⁶⁻¹⁸, en los que el estudio se realiza sobre imágenes obtenidas en varios instantes temporales para cada paciente. Nuestra hipótesis es que los pacientes con mayor hipometabolismo talámico representan un grupo de sujetos con mayor vulnerabilidad a presentar una discapacidad neurológica mayor después de sufrir un TCE.

Material y métodos

Pacientes

La muestra inicial estaba compuesta por 19 pacientes que habían sufrido un TCE severo (Glasgow ≤ 8 en cualquier momento durante las 48 h posteriores al TCE) y se encontraban completando un programa de neurorrehabilitación en un centro especializado y 10 sujetos controles. Todos los participantes en el estudio dieron el consentimiento informado por escrito. En los pacientes con bajo grado de conciencia el consentimiento fue obtenido de un familiar o el tutor.

Los 19 pacientes se distribuyeron en dos grupos según su grado de alerta. En el grupo A (grado de alerta bajo) se incluyó a 6 pacientes varones con una media \pm desviación es-

tándar (DE) de edad de $33,1 \pm 11,6$ años, y que se encontraban en estado vegetativo ($n = 3$) o en estado de mínima conciencia ($n = 3$), según su puntuación en la Coma Recovery Scale y siguiendo los criterios de la Academia Americana de Neurología adaptados al protocolo clínico que se sigue en nuestro servicio²². El grupo B (grado de alerta adecuado) estaba compuesto por 10 varones y 3 mujeres con una edad de $27,3 \pm 11,1$ años y que habían superado el periodo de amnesia postraumática (APT) $112,6 \pm 68,3$ días después del TCE. Según los resultados de las pruebas de neuroimagen realizadas en la primera semana después del TCE (tomografía computarizada [TC] en 5 casos y RM en 14), 12 pacientes presentaron lesiones difusas según la clasificación de la Traumatic Coma Data Bank (TCDB)²³ (TCDB II, $n = 7$, y TCDB III, $n = 5$) y 7, lesiones focales, de las cuales 3 precisaron evacuación quirúrgica. Tan sólo 1 paciente del grupo B presentaba lesiones focales con afección talámica identificables mediante pruebas de neuroimagen convencional. El grupo control estaba formado por 7 varones y 3 mujeres, familiares de los pacientes, con una media \pm DE de edad de $45,6 \pm 17,6$ años y que voluntariamente decidieron participar en este estudio.

Adquisición de las imágenes PET

A todos los sujetos se les realizó una PET con 18-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), una media de $459,4 \pm 470,9$ días después del TCE. Los pacientes estuvieron en ayunas 6 h y permanecieron 30 min en reposo previamente a la realización de la imagen. Se inyectaron 200-300 MBq de ¹⁸F-FDG vía intravenosa y 30-60 min después se realizó una adquisición 3D única durante 10 min en tomógrafo PET (Advance®, General Electric Health-Care Technical Systems). La imagen se reconstruyó mediante algoritmo de retroproyección filtrada (filtro Hanning, cut off 4.8) y corrección de atenuación por contornos, obteniendo cortes de 4,5 mm que se reorientaron siguiendo el eje orbitomeatal para obtener secuencias transversales, coronales y sagitales.

Análisis PET basado en vóxel

Se realizó un análisis vóxel a vóxel de las imágenes a partir del *software* libre disponible para la comunidad científica Statistical Parametric Mapping (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology; Institute of Neurology, Londres, Reino Unido), que funciona bajo el *software* MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, Estados Unidos). Ya que la adquisición de imágenes consistía en una sola imagen volumétrica por sujeto, no se utilizó el método habitual de análisis basado en vóxel mediante SPM, sino que se partió de la implementación para comparación de imágenes anatómicas MBV.

Inicialmente, dado que la plantilla PET estándar del SPM2 fue originalmente construida usando imágenes (15)O-H(2)O PET, y que el uso de dicha plantilla, por ser de diferente trazador, podía llevar a interpretaciones inconsistentes del análisis estadístico²⁴, se generó una plantilla propia que fuera representativa del grupo que se quería estudiar. De esta manera se disponía de una fuente de información fiable y cercana a la realidad de los datos del estudio y se evitaban los sesgos específicos que se derivarían de la utilización de una plantilla estándar. En el proceso de creación

de la plantilla propia se utilizaron las imágenes de todos los individuos del estudio, tanto los sujetos controles como los pacientes. En caso contrario la plantilla presentaría desviaciones hacia un grupo determinado y los procesos de normalización obtendrían datos sesgados. En la creación de la plantilla propia intervinieron la plantilla PET del SPM2, las imágenes de los controles y las de los pacientes, todas ellas normalizadas en intensidad. La normalización en intensidad en cada volumen cerebral adquirido, antes de la creación de la plantilla, consistió en detectar el vóxel de máxima intensidad en la imagen volumétrica y dividir la intensidad de cada vóxel del volumen por la intensidad del máximo. De esta forma, se convirtieron los valores de intensidad, indicadores de metabolismo, en valores comparables entre sujetos. A continuación se realizó una normalización espacial inicial mediante una transformación afín de la plantilla PET del SPM y de las imágenes de nuestro estudio normalizadas en intensidad. El proceso comenzó por trasladar al mismo espacio, mediante transformaciones afines de 12 grados de libertad, cada una de las imágenes originales del estudio normalizadas en intensidad. Las imágenes obtenidas se promediaron a continuación, y se obtuvo una referencia que aglutinó información de todos los datos iniciales. Finalmente, la imagen promedio se suavizó con un filtro tridimensional gaussiano de $8 \times 8 \times 8$ mm. El uso de un filtro tridimensional de este tipo posibilitó que los valores de cada imagen siguieran una distribución que permitiera la estimación en campos gaussianos, permitiendo incrementar la validez de los posteriores análisis estadísticos²⁵.

Finalmente, las imágenes originales normalizadas en intensidad fueron sometidas a una normalización no lineal (*warping*) para llevarlas al espacio de la plantilla propia. Tras esta última normalización espacial no lineal de cada imagen se hizo una selección de la región de interés (el tálamo). El trazado talámico se realizó automáticamente, y se generó una máscara de la región de interés mediante el atlas propuesto por Tzourio-Mazoyer et al²⁶ que se superpuso sobre las imágenes a analizar con el *software* MRMicro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mrmicro.html>).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de las imágenes se realizó en el marco del modelo lineal general (MLG), para ello se utilizó el *software* SPM. Se definió un modelo para la comparación, mediante el MLG, de los grupos (controles > grupo B, controles > grupo A y grupo B > grupo A). El ajuste del modelo consistió en estimar los parámetros para obtener la mejor aproximación de los datos al modelo. Se hizo una resolución del modelo mediante pruebas de la *t* de Student para dos muestras, que se aplicaron de manera independiente para cada vóxel utilizando contrastes (efectos de interés), con el objetivo de medir las interacciones y, por lo tanto, las posibles diferencias entre cada par de grupos (controles > grupo B, controles > grupo A y grupo B > grupo A). La significación estadística se estableció aplicando en cada caso una corrección para múltiples comparaciones con la técnica de *ratio* de falsos positivos (False Discovery Rate, FDR)²⁷, que controla la proporción de falsos positivos en el estudio y que corrige los potenciales problemas de repetir un test estadístico en cientos de miles de vóxeles. De esta manera, se

comparó el metabolismo talámico de los dos grupos de pacientes respecto al grupo control y entre los dos grupos de pacientes; como nivel de significación estadística se estableció $p < 0,05$.

La resolución de los modelos estadísticos se presentó en forma de mapas paramétricos de probabilidad, en los que la intensidad o brillo de cada vóxel se determinaba por el estadístico *t* correspondiente.

Resultados

Se encontraron diferencias significativas en el metabolismo talámico en los estudios comparativos entre los tres grupos realizados dos a dos. En el estudio que se realizó entre los pacientes del grupo B y los sujetos controles (fig. 1A), se observó que los pacientes del grupo B tenían menor metabolismo talámico que los controles. En el estudio que se realizó entre los pacientes del grupo A y los sujetos controles (fig. 1B), se observó que los pacientes del grupo A también tenían menor metabolismo talámico que los controles, y con una mayor diferencia que en el estudio comparativo anterior. En el estudio que se realizó entre los dos grupos de pacientes (fig. 1C), se observó que los pacientes con un grado de alerta bajo también tenían menor metabolismo talámico que los pacientes con un grado de alerta adecuado.

El análisis realizado mostró menor metabolismo en el tálamo (región de interés estudiada) en el grupo A, seguido del grupo B, y en el grupo de sujetos controles se encontró el mayor metabolismo. Las diferencias encontradas en el metabolismo talámico fueron mucho mayores entre el grupo A y los sujetos controles que en las demás comparaciones. Esto se observó en todas las comparaciones mediante la prueba de la *t* de Student (tabla 1). Quanto mayor fue el valor del estadístico *t* de Student obtenido tras los tests aplicados de manera independiente a cada vóxel, más acentuada fue la diferencia en el metabolismo talámico. En la figura 1 se puede observar que cada vóxel significativo tiene un brillo que es proporcional a la diferencia entre ambos grupos (que se refleja en el valor *t* para ese vóxel). Los valores de la *t* de Student crecieron con el gradiente del tálamo, de forma que en las zonas más externas, el valor de la *t* de Student fue menor, mientras que en el centro del tálamo el valor fue mayor. Los mapas de resultados (fig. 1) muestran los valores de las pruebas *t* de Student aplicadas a cada vóxel del tálamo.

Discusión

Desde los primeros estudios de metabolismo cerebral en pacientes en estado vegetativo sabemos que los pacientes con bajo grado de conciencia muestran una reducción en el metabolismo cerebral general que puede alcanzar hasta el 40-50% de los valores de normalidad; incluso se aprecian descensos aún mayores en los pacientes en que esta situación se prolonga durante mucho tiempo²⁸⁻³¹. El significado clínico de este valor aislado en la evaluación de los pacientes con bajo grado perceptivo se ha cuestionado ante la reciente aparición de estudios con nuevos métodos de análisis de imagen que han demostrado un metabolismo cerebral global en los

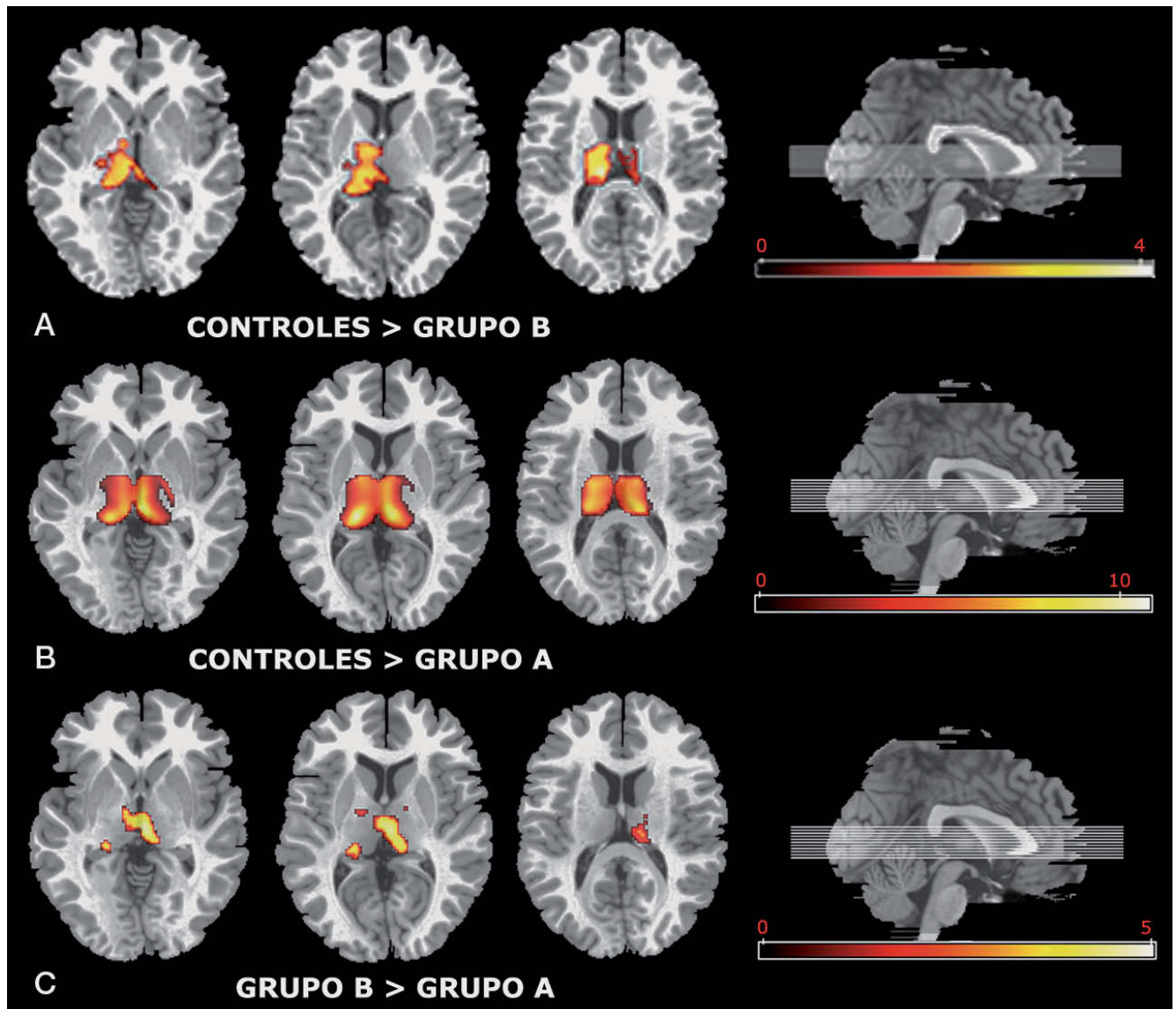


Figura 1 Imagen de tomografía por emisión de positrones. Mapa de diferencias estadísticamente significativas en la región de interés del tálamo. A: pacientes con un grado de alerta adecuado frente a sujetos sanos. B: pacientes con un grado de alerta bajo frente a sujetos sanos. C: pacientes con un grado de alerta bajo con respecto a pacientes con un grado de alerta adecuado.

Tabla 1 Representación de los estudios y los valores significativos

Grupos	p corregida	Ke (número de vóxel)	p, t de Student	Z	Coordenadas MNI (mm)		
Controles > grupo B	0,034	1.182	4,11	3,48	12	-24	18
			3,51	3,08	4	-24	-2
			3,44	3,03	18	-36	6
Controles > grupo A	0,005	2.877	10,78	5,51	14	-28	6
			9,78	5,29	-10	-26	10
			9,47	5,22	-6	-24	0
Grupo B > grupo A	0,064	1.511	4,99	3,86	-6	-20	2
			4,08	3,36	-14	-28	12
			4,01	3,32	-18	-10	14

límites de la normalidad en algunos de estos sujetos¹⁹. Algunos autores incluso han descrito mejoras en el grado de conciencia y alerta de muchos de estos pacientes, que no se ha acompañado de un incremento en los índices de consumo global de glucosa^{32,33}. El desarrollo de nuevas técnicas de análisis de imagen, como la parcelación por regiones de interés²⁶ y especialmente el desarrollo en estos últimos años de las técnicas de MBV, que evitan la subjetividad de la delimitación manual de cada ROI y permiten una mayor reproducibilidad^{20,34}, ha permitido evitar medidas generales y analizar específicamente las estructuras que anatómicamente parecen más involucradas en el mantenimiento del grado de alerta y la conexión con el entorno. La descripción neuropatológica de las series de casos de pacientes en estado vegetativo ha demostrado que el tálamo, y especialmente las estructuras intralaminas y las proyecciones talamocorticales, es fundamental en el mantenimiento del grado de conciencia^{35,36}. Confirmando esta teoría se ha demostrado un drástico incremento en el grado de interacción con el entorno en pacientes con baja situación perceptiva tras estimulación eléctrica cerebral en núcleos intralaminas talámicos³⁸.

Los estudios de metabolismo cerebral realizados hasta la fecha en afecciones cerebrales postraumáticas apoyan esta asociación entre metabolismo talámico y grado de conciencia³⁹. Concretamente, los estudios de MBV han descrito una disfunción de una amplia red que abarca corteza polimodal asociativa e incluye corteza bifrontal y parietotemporal y núcleos talámicos^{18,19,40}. Estos estudios han demostrado, a su vez, que la recuperación clínica de los estados de baja conciencia se asocia a una restauración funcional de las conexiones entre los núcleos intralaminas talámicos y la corteza prefrontal^{17,32}. Todos estos estudios indican que en el caso de los TCE graves, en los que el sustrato neuropatológico básico son las lesiones de DAD, el proceso de pérdida y posterior recuperación de la conciencia y, obviamente, del resto de las habilidades perdidas tras el TCE debe interpretarse como un continuo, que no hace sino expresar la pérdida difusa y la posterior activación de la conectividad cerebral perdida. En este sentido, parece que el proceso clínico de recuperación de cada paciente va asociado, sobre todo, a la capacidad para reclutar circuitos neuronales cada vez más amplios, incluyendo áreas estructural y funcionalmente encargadas de manejar información más compleja, y no a la activación de una estructura anatómica concreta. En el caso del tálamo, dada la relevancia funcional de sus conexiones con el resto de las estructuras corticosubcorticales, su metabolismo, o en su defecto su hipometabolismo, debería interpretarse como señal de alarma, al ser un claro reflejo del grado de conectividad y, por lo tanto, de la funcionalidad de dichas redes. Las respuestas clínicas visibles de cada paciente, desde la fase de coma hasta los estados más avanzados de recuperación, no sería sino la expresión del grado de funcionalidad de dichas conexiones⁴¹.

Nuestros resultados confirman la vulnerabilidad del tálamo a sufrir los efectos negativos resultantes de las fuerzas que se generan tras un TCE^{9,17,18,32,35,36,39,40,42,43}. Además, la mayor afectación talámica en los pacientes de nuestra muestra con peor situación funcional y la intensidad del hipometabolismo en los núcleos talámicos más profundos coinciden con lo esperado según la teoría del gradiente de profundidad, que propone que cuanto mayor es la intensidad del trauma-

tismo mayor es la profundidad a la que aparecen las lesiones⁹. Nuestros resultados concuerdan con otros estudios que han demostrado un patrón de intensidad de afectación del tálamo directamente proporcional a la gravedad de la situación clínica resultante tras un TCE^{16-18,32,39,41}.

Uno de los aspectos que se ha cuestionado en estudios previos es si el descenso metabólico observado en las estructuras subcorticales en este grupo de pacientes se debe a un efecto directo del propio TCE en el tálamo, un proceso de desaferentización por DAD sobre la sustancia blanca o un fenómeno por desconexión debido a una afectación directa del TCE sobre estructuras corticales con las que el tálamo está conectado^{16-19,32,39,41}. Aunque la ausencia de lesiones estructurales en la gran mayoría de nuestros pacientes puede indicar que el hipometabolismo talámico aquí descrito se debe a un efecto de desconexión, no puede descartarse que la baja sensibilidad de la técnica de neuroimagen estructural empleada (TC en 5 casos) o la cronicidad de la muestra hayan dificultado la detección de lesiones focales directas, dada la transitoria visibilidad de las lesiones de DAD. Dado que en el presente estudio no se ha analizado el metabolismo de otras estructuras corticales con las que anatómicamente y funcionalmente establecen conexiones los núcleos talámicos, no podemos arrojar mayor evidencia a esta cuestión.

Nuestros resultados ponen de manifiesto la especial capacidad de las técnicas de neuroimagen funcional, en concreto de la PET, así como la utilidad de las técnicas de MBV, a la hora de detectar alteraciones funcionales aun en ausencia de lesiones estructurales. Concretamente, sólo uno de los pacientes de la muestra aquí estudiada presentaba lesiones identificables mediante TC en tálamo y, curiosamente, dicho paciente pertenecía al grupo con mejor grado de conciencia. La importancia pronóstica de las pruebas de neuroimagen en la enfermedad cerebral postraumática se conoce desde los estudios del TCDB y su clasificación de gravedad clínica en cuatro grados de afectación difusa y dos focales²³. Con la aparición de las nuevas técnicas de neuroimagen funcional y el desarrollo de nuevos métodos de análisis, esta década está viviendo una revolución en nuestra capacidad de examinar de forma no invasiva las estructuras cerebrales, ayudándonos a un mejor conocimiento del funcionamiento de nuestro cerebro. Nuestros resultados indican que las técnicas de neuroimagen funcional nos ofrecen una visión más precisa del grado de disfunción cerebral resultante tras un TCE, nos ofrecen una visión del funcionamiento residual cerebral y nos ayudan a entender posibles mecanismos fisiopatológicos que subyacen a muchos de los síntomas que presentan estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:1461-71.

2. Giacino J, Whyte J. The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions. *J Head Trauma Rehabil.* 2005;20:30-50.
3. Jennett B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. *Prog Brain Res.* 2005;150:537-43.
4. Gallagher CN, Hutchinson PJ, Pickard JD. Neuroimaging in trauma. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:403-9.
5. Brandstack N, Kurki T, Tenovu O, Isoniemi H. MR imaging of head trauma: Visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Injury.* 2006;20:409-16.
6. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, Von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1049-56.
7. Xu J, Rasmussen I, Lagopoulos J, Häberg A. Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma.* 2007;24:753-65.
8. Bigler ED. Distinguished Neuropsychologist Award Lecture 1999. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol.* 2001;16:95-131.
9. Grados MA, Somine BS, Gerring JP, Vasa R, Bryan N, Denckla MB. Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: use of SPGR MRI to predict severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2001;70:350-8.
10. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Döhring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochirurgica.* 2001;143:263-71.
11. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:239-61.
12. De la Cueva L, Noe E, López-Aznar D, et al. Utilidad de la FDG-PET en la valoración del paciente con traumatismo craneoencefálico severo crónico. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25:89-97.
13. De la Cueva-Barrao L, Noe-Sebastian E, Sopena-Novales P, et al. Relevancia clínica del PET-FDG en pacientes con traumatismos craneoencefálicos severos. *Rev Neurol.* 2009;49:58-63.
14. Giacino JT, Hirsch J, Schiff N, Laureys S. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S67-76.
15. Ichise M, Chung DG, Wang P, Wortzman G, Gray BG, Franks W. Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: a correlation with neuropsychological performance. *J Nucl Med.* 1994;35:217-26.
16. Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med.* 2003;44:1709-16.
17. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet.* 2000;355:1790-1.
18. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999;9:377-82.
19. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain.* 2002;125:1210-34.
20. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage.* 2000;11:805-21.
21. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001;14:21-36.
22. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58:349-53.
23. Marshall SB, Cayard C, Foulkes MA, et al. The Traumatic Coma Data Bank: a nursing perspective. Part I. *J Neurosci Nurs.* 1988;20:253-7.
24. Gispert JD, Pascau J, Reig S, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage.* 2003;19:601-12.
25. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp.* 1999;7:254-66.
26. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15:273-89.
27. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage.* 2002;15:870-8.
28. Fontaine A, Azouvi P, Pemy P, Bussel B, Samson Y. Functional anatomy of neuropsychological deficits after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 1999;53:1963-8.
29. 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 Neurosc.* 1996;8:324-34.
30. Rudolf J, Ghaemi M, Ghaemi M, Haupt WF, Szekely B, Heiss WD. Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1999;11:17-24.
31. Tommasino C, Grana C, Lucignani G, Torri G, Fazio F. Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995;7:109-16.
32. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:121.
33. Voss HU, Uluc AM, Dyke JP, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest.* 2006;116:2005-11.
34. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage.* 2001;14:1238-43.
35. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain.* 2000;123:1327-38.
36. Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology.* 2001;56:486-90.
37. Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P, Goode R. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med.* 1994;330:1469-75.
38. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature.* 2007;448:600-3.
39. 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.
40. Laureys S, Perrin F, Schnakers C, Boly M, Majerus S. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:726-33.
41. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004;3:537-46.
42. Anderson CV, Wood DM, Bigler ED, Blatter DD. Lesion volume, injury severity, and thalamic integrity following head injury. *J Neurotrauma.* 1996;13:59-65.
43. Zeman A. Consciousness. *Brain.* 2001;124:1263-89.
44. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990;13:266-71.
45. Burruss JW, Hurley RA, Taber KH, Rauch RA, Norton RE, Hayman LA. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology.* 2000;214:227-30.