

# Estado vegetativo persistente postanoxia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Criterios neuropatológicos

I. FERRER

Instituto de Neuropatología. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Príncipes de España. Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

El estado vegetativo persistente (EVP) se define como una ausencia de la conciencia y de las funciones cognitivas y emociones con conservación de las funciones vegetativas. El sustrato anatómico es una desconexión (aislamiento) de la corteza cerebral y del tálamo de las aferencias del tronco del encéfalo. Las causas son variadas, pero las más frecuentes son los traumatismos cerebrales y la isquemia global transitoria secundaria a paro cardíaco, incluido el accidente anestésico. El EVP debe distinguirse de la muerte cerebral secundaria a isquemia global persistente, en ocasiones asociada al llamado cerebro de respirador. En este caso, las estructuras vitales del tronco del encéfalo están dañadas y el cuadro es de coma irreversible.

**PALABRAS CLAVE:** *isquemia global, traumatismo, daño axonal difuso, cerebro de respirador, muerte cerebral.*

## PERSISTENT VEGETATIVE STATE SECONDARY TO ANOXIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT. NEUROPATHOLOGICAL CRITERIA

The persistent vegetative state (PVS) is defined by the absence of awareness, including cognitive functions and emotions, and preservation of vegetative functions. The anatomical substrate is considered to be the result of the disconnection of the cerebral cortex and/or thalamus from the brain stem. The causes of PVS vary but

the main causes are traumatic brain injury and transient global ischemia, including cardiac arrest in the surgical setting. PVS should be distinguished from brain death secondary to persistent global ischemia, occasionally linked to the so-called respirator brain. In this case, crucial structures of the brain stem are involved resulting in irreversible coma.

**KEY WORDS:** *global ischemia, injury, diffuse axonal injury, respirator brain, brain death.*

## ASPECTOS GENERALES

El término estado vegetativo se utiliza para describir el estado de personas con daño cerebral grave en las que las funciones vegetativas (ciclos de sueño y vigilia, control autonómico y ventilación) están conservadas, pero la conciencia, las funciones cognitivas y las emociones están abolidas. El estado vegetativo puede ser transitorio en la fase de recuperación de un daño cerebral, o ser progresivo durante la evolución de una enfermedad degenerativa primaria del sistema nervioso, o ser persistente (EVP) frente a un daño cerebral agudo<sup>1,2</sup>.

Clínicamente, los pacientes en estado vegetativo tienen unos ciclos de sueño y despertar en los que pueden presentarse movimientos involuntarios e incluso gruñidos, lágrimas o sonrisas, aunque sin propósito; no muestran comprensión ni capacidad de expresión del lenguaje y tampoco aparente conocimiento de las personas familiares y del entorno. La ausencia de conciencia y de la capacidad de intercambio de información hace del EVP una situación particularmente desconcertante y angustiada. Más aún, las personas con EVP pueden vivir muchos

Correspondencia: Dr. I. Ferrer.  
Servei d'Anatomia Patològica. Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: 8082ifa@comb.es

Manuscrito aceptado el 7-I-2004.

años si cuentan con el mantenimiento suministrado por cuidadores.

### **SUSTRATO ANATÓMICO DEL ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE**

La integración cognitiva y emocional requiere la conservación de las aferencias y eferencias a la médula espinal y al tronco del encéfalo, y de los núcleos talámicos y de la corteza cerebral, especialmente frontal, parietal y temporal interna. La destrucción del tálamo o de la corteza cerebral hace imposible un estado de conciencia. También, la destrucción de las conexiones entre el tronco del encéfalo y el tálamo, o entre el tálamo y la corteza cerebral, es decir de fascículos cruciales o de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. El sustrato anatómico del EVP se produce como consecuencia de lesiones del tálamo, de la corteza cerebral o de sus conexiones, con conservación relativa de las estructuras del tronco del encéfalo. En la práctica clínica es difícil encontrar lesiones puras corticales, talámicas o de la sustancia blanca; más a menudo el EVP se asocia a combinaciones de daño en distintas localizaciones. Los pacientes con lesiones corticales frecuentemente tienen lesiones en el tálamo; los pacientes con daño axonal difuso presentan daño isquémico o hipóxico difuso asociado<sup>3</sup>.

### **CAUSAS DEL ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE**

Las causas más frecuentes de EVP son los traumatismos craneoencefálicos; entre éstos, los accidentes de tráfico presentan el porcentaje más elevado. Otros accidentes, incluidos los laborales y los asociados a actividades lúdicas, se encuentran a continuación entre las causas traumáticas. La segunda causa más frecuente de EVP es la encefalopatía hipóxica-isquémica relacionada con paro cardíaco o respiratorio, hipotensión prolongada y asfixia, incluidos los accidentes anestésicos operatorios. Finalmente, hay una miscelánea de posibles causas, entre las que se encuentran las infecciones cerebrales, convulsiones e intoxicaciones<sup>3</sup>.

### **ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE POSTRAUMÁTICO**

Los traumatismos craneales pueden dar lugar a daños focales y difusos. Los daños focales incluyen hematoma extradural, hematoma intradural, higroma subdural, hemorragia subaracnoidea, hematoma parenquimatoso y contusión cerebral directa por golpe o indirecta por contragolpe. En todos los casos los daños focales se acompañan de un mayor o menor grado de edema cerebral focal que compromete la circulación cerebral. Los daños difusos o multifocales incluyen el daño axonal difuso, el daño isquémico difuso, el edema cerebral generalizado y el daño vascular difuso<sup>4</sup>.

Las lesiones focales son una causa importante de deterioro encefálico postraumático, pero las causas más frecuentes de EVP son las lesiones difusas, particularmente el daño axonal difuso y el daño isquémico difuso. En la práctica, se presenta una acumulación de daños focales y multifocales que constituyen un conjunto de lesiones particular en cada individuo<sup>5,6</sup>.

### **Daño axonal difuso**

El daño axonal difuso parece ser el resultado del estiramiento y la rotura axonal en determinadas zonas del cerebro sujetas a distintas fuerzas tensionales durante el traumatismo cerebral<sup>7,8</sup>. Estudios experimentales en primates han mostrado daño axonal difuso como consecuencia de la aceleración intensa en los planos oblicuos, sagitales y laterales del cerebro, con resultado de coma. En estos modelos experimentales se ha podido demostrar alteraciones metabólicas y estructurales manifiestas en los axones<sup>9-11</sup>.

El daño axonal difuso se clasifica en grado I, cuando compromete al cuerpo caloso, la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y el tronco del encéfalo. El grado II incluye, además, lesiones focales necróticas y hemorrágicas del cuerpo caloso. El grado III añade lesiones hemorrágicas en la región dorsolateral del tronco del encéfalo rostral<sup>12</sup>. El daño axonal difuso puede no presentar lesiones macroscópicas ni imágenes radiológicas relevantes. Las lesiones microscópicas se ponen de manifiesto con tinciones de hematoxilina y eosina o con tinciones de plata, y más claramente con inmunohistoquímica para las distintas proteínas de membrana o proteínas axonales que se acumulan en los axones dañados. Los anticuerpos frente al precursor del amiloide cerebral  $\beta$ , a neurofilamentos de 68, 170 o 200 kDa, ubiquitina y SNAP-25 son los marcadores más utilizados.

### **Daño isquémico difuso**

El daño isquémico difuso postraumático es frecuente y compromete particularmente al hipocampo, los ganglios basales, la corteza cerebral y el cerebelo. Las lesiones afectan al área CA1 del hipocampo, la corteza cerebral de un modo generalizado, ocasionalmente, con mayor compromiso laminar, los territorios fronterizos entre los grandes territorios vasculares de las arterias intracerebrales, los núcleos estriados y el tálamo<sup>13</sup>. La presencia de episodios de hipoxemia, aumento de la presión endocraneal, episodios de paro cardíaco y crisis epilépticas son factores de riesgo que se recogen en la historia clínica de pacientes con daño isquémico difuso postraumático. Además, la hipotensión arterial, el edema cerebral, el estiramiento y las compresiones vasculares cerebrales, la vasculopatía cerebral difusa y, particularmente, el vasospasmo cerebral son factores importantes. Los distintos agentes

que pueden intervenir en las secuelas vasculares postraumáticas fueron objeto de una reciente revisión<sup>14</sup>. Los estudios funcionales con Doppler y angiografía computarizada, la medición del flujo cerebral, y el estudio regional del consumo de oxígeno y de glucosa pueden ser útiles para establecer parámetros de corrección clínica y patológica.

### **Estado vegetativo persistente postraumático multifactorial**

Un estudio reciente en una serie de 35 pacientes con EVP postraumático ha mostrado daño axonal difuso grados II y III en el 71%, daños isquémicos moderados y graves en el 43% (en la mitad de los casos eran lesiones en las áreas fronterizas de los territorios vasculares), hematoma intracraneal el 26%, elevación de la presión intracraneal en el 71% y lesiones en el tálamo en el 80%<sup>15</sup>.

### **ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE POSTISQUEMIA**

El término hipoxia significa baja concentración de oxígeno en la sangre; la causa más frecuente es la obstrucción respiratoria. El término isquemia indica reducción del flujo sanguíneo cerebral, que puede ser focal, cuando se presenta una obstrucción de una arteria, o generalizado o global, cuando hay una hipoperfusión generalizada secundaria, por ejemplo, a paro cardíaco o hipotensión severa. En el contexto que nos ocupa, el EVP se encuentra más frecuentemente relacionado con la isquemia global secundaria a paro cardíaco e hipotensión severa, incluidos los accidentes anestésicos durante el acto operatorio. La isquemia global puede ser transitoria o permanente; en el primer caso comporta un período de isquemia seguido de reperfusión. Los factores condicionantes de daño cerebral son la duración y el grado de isquemia, la temperatura corporal y los valores de glucosa<sup>16</sup>. La hipotermia es protectora, mientras que la hiperglucemia aumenta el daño neuronal.

La distribución del daño cerebral depende de estos factores; pueden encontrarse dos patrones básicos: el patrón de lesión en áreas fronterizas se debe a la hipoperfusión en los territorios terminales de los grandes vasos cerebrales; el patrón generalizado afecta al hipocampo (particularmente el área CA1), la corteza cerebral (ocasionalmente con necrosis laminar), los núcleos estriados, el tálamo y las células de Purkinje del cerebelo<sup>17,18</sup>. Puede encontrarse una combinación de ambos patrones en un mismo individuo. El tronco del encéfalo puede estar afectado, lo que implica coma.

Un tercer patrón de daño es la leucoencefalopatía<sup>19</sup>. La sustancia blanca de los hemisferios cerebrales puede presentar una necrosis submasiva, semejante a la encontrada en la intoxicación por monóxido de carbono<sup>20</sup>, en pacientes con complicaciones hipotensivas.

### **ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE POSTANOXIA, ISQUEMIA GLOBAL PERMANENTE Y CEREBRO DE RESPIRADOR**

La persistencia de isquemia global da lugar a una ausencia de perfusión cerebral, a una anoxia cerebral por ausencia de perfusión y a la muerte cerebral<sup>21,22</sup>. Estas alteraciones se encontraron en personas que se sometieron a cuidados intensivos y a ventilación mecánica. Por ello, se ha utilizado el nombre de cerebro de respirador, aunque este término no debe implicar la ventilación como agente causal<sup>23</sup>.

Las causas que pueden producir isquemia global permanente pueden ser semejantes a las de la isquemia global transitoria, pero hay otros factores añadidos. La circulación cerebral depende de que la presión arterial sea mayor que la presión intracraneal; un desequilibrio en estas funciones provoca una ausencia de riego cerebral. Cuando la presión de perfusión cerebral cae por debajo de un punto crítico aproximado a los 45 mmHg se produce una ausencia de irrigación cerebral. El aumento de la presión intracraneal secundaria a hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal, edema cerebral o infección cerebral puede comprometer la llegada de sangre, más aún en situaciones de hipotensión arterial. La recuperación de un paro cardíaco o de un accidente anestésico puede comprometer el flujo sanguíneo cerebral por un período mucho más prolongado que el producido por el accidente transitorio.

Macroscópicamente, el cerebro presenta una coloración parda y rojiza con aspecto de pobre fijación después de varias semanas en formol; muestra una pobre diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca, y la consistencia del cerebro es friable. El examen microscópico revela neuronas picnóticas y marcada ausencia de otras reacciones celulares, en gran parte debida a la ausencia de riego y, por tanto, de respuestas inflamatorias. Es frecuente encontrar zonas dilaceradas, necrosis agónica de la capa de los granos del cerebelo e, incluso, fragmentos necrosados de *folia* cerebelosas en el canal espinal. La adenohipofisis muestra invariablemente necrosis. Los senos venosos presentan trombosis<sup>24</sup>. El examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la autopsia muestra un pH ácido y un aumento marcado de los valores de ácido láctico<sup>25</sup>. Los estudios bioquímicos de homogenizados cerebrales muestran una caída de los valores de expresión de distintos marcadores, incluidos las proteínas sinápticas, los receptores de neurotransmisores y los factores neurotróficos.

### **CONSIDERACIONES ACERCA DEL ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE ISQUÉMICO Y DE LA MUERTE CEREBRAL**

Un aspecto clave en el EVP es la conservación relativa de las estructuras del tronco del encéfalo. El control de la ventilación y de las respuestas autonómicas precisa de la integridad de los núcleos dorsales y de la sustancia reticular ventrodorsal del bulbo;

el mantenimiento de los ciclos de sueño-vigilia requiere la conservación de los núcleos colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos del mesencéfalo y de la protuberancia; la conservación del tronco del encéfalo puede también explorarse mediante los reflejos pupilares, oculocefálicos, corneales y vestibulo-oculares; finalmente, el hipotálamo también debe estar conservado.

La isquemia global permanente producida por ausencia de riego cerebral, asociada a cerebro de respirador y compatible con muerte cerebral, implica lesiones en el tronco del encéfalo y coma persistente. Conceptualmente, la muerte cerebral difiere del EVP. Existen signos clínicos y pruebas complementarias que permiten la distinción entre ambas patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-7.
2. Jennett B. A quarter century of the vegetative state: an international perspective. *J Head Trauma Rehabil* 1997;12:1-12.
3. Kinney HC, Samuels MA. Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:548-58.
4. Graham DI, Gennarelli TA, McIntosh TK. Trauma. En: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's Neuropathology*. Arnold, London, New York, New Delhi, 2002; p. 821-98.
5. Peters G, Rothmund E. Neuropathology of the traumatic apallic syndrome. En: Dalle Ore G, Gerstenbrand, Lucking CH, Peters F, Peters UH, editors. *The apallic syndrome*. Berlin: Springer-Verlag, 1997; p. 78-87.
6. Adams JH, Jennett B, McLellan DR, Murray LS, Graham DI. The neuropathology of the vegetative state after head injury. *J Clin Pathol* 1999;52:804-6.
7. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1982;12:557-63.
8. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathological implications. *Brain Pathol* 1992;2:1-12.
9. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcini RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982;12:564-74.
10. Povlishock JT, Marmarou A, McIntosh T, Trojanowski JQ, Moroi J. Impact acceleration injury in the rat: evidence for focal axolemmal change and related neurofilament sidearm alteration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:347-59.
11. Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *J Neurotrauma* 1997;14:419-40.
12. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15:49-59.
13. Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978;39:213-34.
14. Golding EM. Sequelae following traumatic brain injury. The cerebrovascular perspective. *Brain Res Rev* 2002;38:377-88.
15. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000;123:1327-38.
16. Auer RN, Sutherland GR. Hypoxia and related conditions. En: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's Neuropathology*. Arnold, London, New York, New Delhi, 2002; p. 233-80.
17. Brierley JB, Meldrum BS, Brown AW. The threshold neuropathology of cerebral anoxic-ischemic cell change. *Arch Neurol* 1973;29:367-74.
18. Ingvar DH, Brun A, Johanson L, Samuelsson SM. Survival after severe cerebral anoxia with destruction of the cerebral cortex: the apallic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1978;315:184-214.
19. Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol* 1976; 33:5-14.
20. Lapresle J, Fardeau M. The leukoencephalopathies caused by carbon monoxide poisoning. Study of sixteen anatomo-clinical observations. *Acta Neuropathol* 1966;6:327-48.
21. Fischer EG. Impaired perfusion following cerebrovascular stasis. A review. *Arch Neurol* 1973;29:361-6.
22. Black PML. Brain death. *N Engl J Med* 1978;299:338-44.
23. Towbin A. The respirator brain death syndrome. *Hum Pathol* 1973;4:583-94.
24. Parisi JE, Kim RC, Collins GH, Hilfinger MF. Brain death with prolonged somatic survival. *N Engl J Med* 1982;306:14-6.
25. Paulson GW, Wise G, Conkle R. Cerebrospinal fluid lac-