

Exploraciones complementarias que apoyan el diagnóstico de estado vegetativo persistente. Estudios electrofisiológicos

J. PANIAGUA-SOTO Y M. PIÑERO BENÍTEZ

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Los datos obtenidos del electroencefalograma y de los potenciales evocados somestésicos han sido utilizados para estimar su potencia predictiva en los pacientes en coma anóxico. Los estudios de metaanálisis, prospectivos, retrospectivos, series de casos y opiniones de experto han demostrado que estas pruebas pueden ser indicadores pronósticos fiables en los pacientes en coma anóxico. La mayoría de los trabajos analizados presenta una recomendación clase B con niveles de evidencia II-III, y hay dos publicaciones con recomendación A y nivel I.

PALABRAS CLAVE: *estado vegetativo persistente, coma, anoxia, estudio electrofisiológico, electroencefalograma, potenciales evocados.*

COMPLEMENTARY INVESTIGATIONS THAT SUPPORT A DIAGNOSIS OF PERSISTENT VEGETATIVE STATE. ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES

Data obtained from electroencephalograms and somesthetic evoked potentials have been used to estimate their predictive potential in patients in anoxic coma. Meta-analyses, prospective and retrospective studies, case series and expert opinions have demonstrated that these tests can be reliable prognostic indicators in patients in anoxic coma. Most of the studies analyzed provide grade B recommendations with level II-III evidence while

two publications make grade A recommendations with level I evidence.

KEY WORDS: *persistent vegetative state, coma, anoxia, electrophysiological study, electroencephalogram, evoked potentials.*

INTRODUCCIÓN

Dadas la gravedad de la anoxia cerebral y las implicaciones médicas, económicas, familiares, socio-laborales y legales que conlleva, una valoración temprana y exacta del funcionamiento cerebral en pacientes que han sufrido una encefalopatía anóxica y su pronóstico a corto y largo plazo son de considerable utilidad práctica.

Aproximadamente sólo un 10-20% de estos pacientes¹ tienen buena evolución; lo más frecuente es que fallezcan o permanezcan en un estado vegetativo persistente (EVP), que se caracteriza por una ausencia del contenido de la conciencia, presencia de vigilia, persistencia en el tiempo y lesiones cerebrales variables, múltiples y difusas².

El número de pacientes admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) después de una reanimación cardiopulmonar se ha incrementado mucho. En ellos, la mortalidad es alta y la tasa de supervivientes sin lesión cerebral residual oscila entre un 10 y un 20%³. Un 80% de los pacientes que sufren una parada cardíaca permanece en coma durante un período variable⁴, y después de restaurada con éxito la circulación espontánea un 40% acaba en un EVP. Al cabo de un año de seguimiento la tasa de mortalidad excede el 80%. Esta mala evolución hace que los médicos que atienden a estos enfermos se enfrenten casi a diario con la gran responsabilidad de tener que decidir si merece la pena continuar con un

Correspondencia: Dr. J. Paniagua-Soto.
Servicio de Neurofisiología Clínica (NFC).
Hospital Virgen de las Nieves.
Plaza de la Coleta s/n. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: jpaniagua@fundacionhvn.org

Manuscrito aceptado el 7-I-2004.

tratamiento intensivo muy costoso y de dudosa eficacia.

Se han empleado numerosos indicadores pronósticos clínicos, bioquímicos, radiológicos y electrofisiológicos⁵⁻⁹ para determinar la evolución final en el coma anóxico.

Mientras el electroencefalograma (EEG) refleja la actividad bioeléctrica cerebral espontánea, los potenciales evocados representan la respuesta del sistema nervioso central (SNC) a un estímulo externo específico. Teóricamente cualquier estímulo capaz de producir la despolarización de un nervio periférico sensitivo o mixto puede utilizarse para provocar respuestas evocadas en el SNC. Actualmente sólo los potenciales evocados visuales, acústicos, somestésicos y cognitivos se utilizan en la práctica clínica habitual. Para la obtención de potenciales evocados es necesario el uso de promediadores. Estos sistemas extraen el potencial evocado del ruido de fondo constituido por la actividad electroencefalográfica¹⁰. La latencia (tiempo que transcurre desde la aplicación del estímulo hasta el comienzo de la respuesta) de los potenciales evocados depende de diversos factores, como la talla, la temperatura, el punto de estimulación y recepción, la edad, el sexo y la presencia o no de enfermedad de la vía estudiada. Cada sistema sensorial presenta una velocidad de conducción específica, que depende, a su vez, del número de sinapsis, tipo de axones y localización de los generadores de sus componentes.

Los potenciales evocados somestésicos (PES) del nervio mediano representan una secuencia muy estable de deflexiones eléctricas negativas y positivas que aparecen en un intervalo de varios ms; los de corta latencia o aparición más temprana reflejan el estado funcional desde la unión cervicomedular hasta la corteza somestésica primaria y los de larga latencia o aparición más tardía son generados por complejas interacciones tálamo-corticales y cortico-corticales¹¹.

Los PES son fácilmente reproducibles, no son invasivos y tienen una elevada fiabilidad pronóstica en los pacientes en coma que han sobrevivido a una parada cardíaca¹². Son muy útiles para cuantificar el grado de lesión cerebral y constituyen el método de predicción de mala evolución (EVP/fallecimiento) más exacto en el coma anóxico-isquémico¹³. Dependiendo de la extensión de la anoxia cerebral, los PES estarán normales, alterados o ausentes. Hay que tener en cuenta que en las primeras 24 h después de una parada cardíaca, cuando la perfusión cerebral de la microcirculación está menoscabada y se están produciendo cambios en la permeabilización tisular, los PES sufren fluctuaciones en sus latencias y amplitudes, e incluso pueden desaparecer en las 4 primeras horas para reaparecer más tarde. En este estadio su validez se ve limitada y por eso se recomienda realizarlos después de las primeras 24 h¹².

Aunque hay numerosos estudios neurofisiológicos que pueden utilizarse con fines diagnósticos y

pronósticos en los pacientes en coma postanóxico, como los potenciales evocados motores¹⁴, potenciales evocados visuales¹⁵, potenciales evocados cognitivos¹⁶⁻¹⁸, estudios polisomnográficos¹⁹ y potenciales evocados acústicos²⁰⁻²², no disponemos de una casuística suficiente que nos permita llegar a conclusiones definitivas y consensuadas.

El objetivo de este trabajo es analizar qué parámetros neurofisiológicos pueden ayudar a establecer el diagnóstico de mala evolución (EVP-fallecimiento) mediante la revisión de la literatura disponible al respecto, según criterios de la medicina basada en la evidencia.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica

Para ello hicimos una búsqueda sistematizada desde 1966 en adelante en el Medical Subject Heading (MESH) de la base de datos MEDLINE (disponible, de forma gratuita, en <http://www.infotrieve.com/free-medline/cgi-bin>), utilizando las siguientes palabras clave: estado vegetativo persistente, potenciales evocados, potenciales evocados somestésicos, potenciales evocados acústicos de tronco cerebral, potenciales evocados visuales, potenciales evocados cognitivos, electroencefalograma, polisomnograma, coma anóxico, pronóstico, parada cardíaca y reanimación cardiopulmonar. También realizamos una búsqueda de artículos a texto completo en la base de datos Ovid (www.gateway.ovid.com) y asimismo se ha incluido otra bibliografía no indexada conocida por los autores. Después de leer los resúmenes o bien los artículos, seleccionamos los trabajos más recientes y completos para su inclusión en esta revisión, evitando abundar en las citas bibliográficas que no aportaban información de valor.

La evolución final fue establecida de acuerdo con los cinco grupos de la escala de Jennett y Bond de 1975²³ uniendo los tres primeros como buen pronóstico o recuperación y los dos últimos, muerte y EVP, como mala evolución.

Criterios de inclusión y exclusión de artículos

Seleccionamos los trabajos según los siguientes criterios:

1. Los que trataran al menos una prueba electrofisiológica con potencia predictiva pronóstica en el coma anóxico, excluidos los que sólo tenían parámetros clínicos, radiológicos o bioquímicos.
2. Los que presentaran casuística de adultos; se eliminaron los trabajos referentes a recién nacidos y niños menores de 10 años.
3. Excluimos los casos aislados o inferiores a 10.
4. Incluimos estudios de metaanálisis, prospectivos, retrospectivos y opiniones de experto.
5. Sólo consideramos los que expresaban con claridad la evolución final y el tiempo de seguimiento de los pacientes.

6. Sólo analizamos artículos referidos a comas anóxicos y si existían trabajos con grupos de otras etiologías que estuvieran claramente diferenciados.

7. Los trabajos cuyo estudio estadístico presentaba características de calidad.

Estudios neurofisiológicos sobre el pronóstico del coma postanóxico

Describimos sucintamente la realización de los PES y el EEG ya que ambas pruebas son las más utilizadas y de mayor capacidad predictiva en el coma anóxico.

Para la obtención de los PES del nervio mediano, se estimula la muñeca, en su cara anterior, tomando como referencia el tendón del músculo palmar mayor y dejando como límite más bajo del estimulador el segundo pliegue cutáneo. Antes de la estimulación percutánea se limpia la piel con una solución de alcohol.

El estímulo es eléctrico, de forma cuadrangular y duración de 0,2 ms. La frecuencia de la estimulación es de 3 Hz, con una intensidad suficiente para provocar una contracción visible del músculo abductor corto del pulgar. El cátodo se coloca en sentido proximal. Una toma de tierra conectada al paciente disminuye la presencia de interferencias de red y radio.

La recepción de respuestas evocadas corticales se realiza mediante electrodos de aguja, colocando el activo en C3' o C4', dependiendo del nervio mediano estimulado, derecho o izquierdo, y a la altura de la apófisis espinosa de la séptima vértebra cervical para los potenciales evocados espinales. También se registra en punto de Erb y en la flexura del codo. El electrodo indiferente se coloca en Fz y el de tierra en la posición cortical contralateral al electrodo receptor.

Se promedian 500 respuestas para cada nervio estimulado, repitiendo en cada ocasión tantas veces como fuera necesario verificar la respuesta evocada obtenida. Utilizamos una banda de filtros de 5 Hz a 2,8 KHz, tiempo de análisis de 100 ms/pantalla y sensibilidad de entrada de 20 μ V/división.

Los PES obtenidos se comparan con unas tablas de normalidad elaboradas previamente en nuestra población sana y de diferentes edades²⁴.

La clasificación de los PES corticales más frecuentemente utilizada en la literatura consta de 3 grupos: tipo I (respuestas normales bilateralmente), tipo II (respuestas alteradas uni o bilateralmente en latencias o amplitudes) y tipo III (ausencia de respuestas bilateralmente). Con vistas a la predicción, los dos primeros grupos van unidos, y se habla de presencia o ausencia de PES.

La obtención de los PES es una prueba diagnóstica segura, fiable, rápida, repetible, accesible, de bajo coste y disponible en la mayor parte de los hospitales de la red pública española¹⁰.

Para el registro electroencefalográfico se emplean electrodos de aguja subcutánea estériles y desechables colocados en el cuero cabelludo siguiendo la

TABLA 1. Clasificación del electroencefalograma

Hockaday	Synek
Grado 1: alfa dominante \pm theta	Benigno: igual que 1 y 2 + coma spindle
Grado 2: theta dominante \pm alfa	
Grado 3: theta dominante	Incierto: igual que 3 + delta, y coma alfa
Grado 4: delta, coma alfa y periódico	Maligno: igual que 4 y 5 + salvas de supresión, coma theta
Grado 5: muy plano/isoeléctrico	

Los grados 1 y 2 de Hockaday son aproximadamente equivalentes al patrón "benigno" de Synek; el grado 3 es análogo al "incierto" y los grados 4 y 5, al "maligno".

metodología habitual del Sistema Internacional 10-20²⁵. En el estudio de la actividad bioeléctrica cerebral se utilizan montajes bipolares longitudinales y transversales y en ocasiones monopolares. También se monitorizan la actividad cardíaca, respiratoria y despistaje de artefactos colocando electrodos en el dorso de la mano o del pie. La impedancia o resistencia interelectrodos debe situarse entre 10 Ω y 10 k Ω , sensibilidad de 7 μ V/mm, constante de tiempo 0,3 s y filtros de alta frecuencia abiertos, siempre que sea posible para que no se atenúe la actividad rápida de bajo voltaje. Sólo se utilizan filtros si la interferencia electromiográfica enmascara la actividad cerebral. Se usa una velocidad del papel de 15 y 30 mm/s y un tiempo mínimo de registro de 30 min con realización de activaciones mediante estímulos visuales (apertura y cierre pasivo de ojos), acústicos (llamada por su nombre) y dolorosos. La información del registro se basa en los parámetros habituales de frecuencia de base, amplitud media, asimetrías/focalidades, reactividad, presencia o no de ritmos a 14 Hz semejantes a los del estadio II de sueño y otros hallazgos patológicos como actividad paroxística, ondas trifásicas, salvas de supresión, patrón periódico, etc²⁶.

Las 2 escalas de graduación de las alteraciones del EEG más habituales en el coma anóxico son las de Hockaday et al²⁷, de 1965, y la de Synek de 1990²⁸, que exponemos en la tabla 1.

EXPOSICIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Los estudios de los PES y del EEG en los pacientes en coma postanóxico son las dos pruebas más relevantes y utilizadas en la práctica clínica diaria para establecer el pronóstico final^{1,29-32}.

A continuación se expone de forma resumida los trabajos revisados en la bibliografía que aparecen en nuestra tabla de evidencia (tabla 2).

De estos trabajos queremos destacar los estudios de metaanálisis en consideración al número importante de casos que agrupan con sus evoluciones finales y los tratamientos estadísticos aplicados.

Attia et al³⁰ estudiaron un total de 400 trabajos de los que seleccionaron 8 con variables clínicas, 8 con EEG y 10 con PES.

Todos los estudios elegidos para la variable PES eran prospectivos, realizados entre las 8 y 72 prime-

TABLA 2. **Tabla de evidencia**

Referencia	Descripción del estudio	Clase de recomendación y nivel de evidencia	Conclusiones
Attia y Cook DJ, 1998 ³⁰	Revisión bibliográfica de coma anóxico y traumático de 400 trabajos; eligieron 8 con variables clínicas, 8 con EEG y 10 de PES que cumplían unos criterios de selección. Clasifican el EEG en patrones benigno, incierto y maligno. De 274 pacientes con patrón maligno, 272 fallecieron o quedaron en EVP y 2 se recuperaron. Revisan a 190 pacientes con PES, que estaban ausentes en 105, y todos fallecieron o quedaron en EVP	B-II	Se recomienda la valoración pronóstica sobre la base de criterios clínicos y electrofisiológicos al tercer día desde el comienzo del coma postanóxico. Las variables clínicas (ausencia de reflejos de tronco, pobre respuesta motora al dolor y GCS menor de 5) permiten la identificación de la mitad de los pacientes con mala evolución. El EEG y los PES permiten la detección de pacientes adicionales con mala evolución y, por lo tanto, constituyen un método complementario a la clínica
Bassetti et al, 1996 ¹	Estudio prospectivo en 60 pacientes en coma postanóxico con una duración superior a 6 h mediante examen clínico, EEG y PES de nervio mediano. Los exámenes electrofisiológicos se realizaron entre las 12 y 72 primeras horas, excepto en 4 pacientes, y los analizaron 2 observadores. El EEG se clasificó en 5 grados de mayor a menor gravedad y los PES en 3 grados. El porcentaje total de predicciones correctas fue del 58% para la clínica, del 41% para el EEG y del 59% para los PES. La combinación de las tres variables elevó el porcentaje hasta el 82%, sin predicciones falsas pesimistas. El análisis multivariable identificó la asociación del GCS menor de 8 después de 48 horas y los PES (ausentes o alterados) como la mejor combinación predictiva de mala evolución (riesgo = 97%).	B-II	La combinación de la GCS y los PES a las primeras 48 h y, si éstos no son concluyentes, el EEG, permiten una mayor exactitud predictiva que el examen clínico aislado
Berek et al, 1995 ⁹	Estudio prospectivo en 30 pacientes tras reanimación posparada cardíaca. Se determinaron la duración de la anoxia, el tiempo de reanimación, el examen clínico, ecocardiografía, EEG, PES y potenciales evocados acústicos tronculares, potenciales evocados motores, RM, RM mediante espectroscopia dentro de las primeras 24 h después de la admisión. De entre todas las pruebas electrofisiológicas, los PES al tercer día y la RM mediante espectroscopia fueron los de mayor significación en cuanto al pronóstico de mala evolución ($p < 0,01$, test de la U de Mann-Whitney)	B-III	La RM mediante espectroscopia y los PES son muy beneficiosos para la valoración pronóstica después de una reanimación cardiopulmonar
Berkhoff et al, 2000 ³³	Estudio prospectivo de 14 pacientes en coma con patrón EEG alfa-theta. Se realizaron examen clínico, EEG y PES. EEG practicado entre las 5 y 72 h posparada, 9 pacientes con patrón alfa completo (actividad alfa difusa arreactiva pero de mayor predominio frontal), que fallecieron todos, y 5 con patrón alfa incompleto (actividad no monótona, parcialmente reactiva y predominio posterior). Los PES de nervio mediano se obtuvieron entre las 24 y 96 h. En los pacientes con coma alfa completo se realizaron PES en 7; los PES estaban ausentes en 4, alterados en 1 y normales en 2. En los 5 pacientes con coma alfa incompleto, los PES estaban normales en 4 y en 1 ausentes. En ambos grupos, los pacientes con ausencia de PES fallecieron. Además se revisan los trabajos sobre coma alfa postanóxico en 283 pacientes; 33 sobrevivieron, de los cuales 16 tuvieron una buena recuperación o incapacidad leve	B-II	Presencia de un patrón de coma alfa-theta completo asociado a mala evolución y otro incompleto con mejor pronóstico. La combinación examen clínico, PES y EEG mejora la exactitud pronóstica
Brunko y Zegers de Beyl, 1987 ³⁴	Estudio prospectivo en 50 pacientes en coma postanóxico mediante examen clínico y PES de nervio mediano dentro de las 8 h tras el comienzo del coma. En 30 pacientes, los PES estaban ausentes y todos fallecieron; en 15 pacientes la necropsia mostró lesiones extensas que afectaban a la corteza cerebral, el cerebelo y el tálamo. En 20 que tenían PES, 5 se recuperaron y 15 quedaron en EVP. Los que fallecieron tenían lesiones restringidas al área de Sommer y las células de Purkinje	B-III	Los pacientes en coma postanóxico con ausencia de PES presentan mala evolución y lesiones necróticas extensas, mientras que aquellos con persistencia de PES pueden presentar buena o mala evolución y lesiones cerebrales restringidas

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. Tabla de evidencia (continuación)

Referencia	Descripción del estudio	Clase de recomendación y nivel de evidencia	Conclusiones
Chen et al, 1996 ²⁹	Estudio prospectivo de 34 pacientes en coma postanóxico mediante parámetros clínicos, EEG y PES realizados entre las 24 y 72 h y comparándolos con la evolución final. Los patrones EEG se clasificaron en benigno, incierto y maligno. El maligno presentó una sensibilidad de 74%, una especificidad del 71%, y un VPP del 90% para la predicción de fallecimiento o EVP. Sin embargo, 2 pacientes con patrón maligno presentaron una buena evolución, aunque tenían respuestas en flexión al dolor y PES normales. El patrón benigno presentó una sensibilidad del 43% y una especificidad del 96%. El VPP fue del 75%. Los PES ausentes o de baja amplitud presentaron una sensibilidad del 66% y una especificidad del 100%, con un VPP del 100%	B-II	De acuerdo con los resultados y la revisión de la literatura, proponemos que el examen clínico asociado al EEG y los PES pueden usarse para establecer un pronóstico temprano y definitivo en un gran número de pacientes en coma anóxico. A partir del tercer día, los pacientes con respuesta motora en extensión o peor y un EEG maligno o una postura en flexión o peor y ausencia bilateral de PES siempre se asocian a mala evolución
Gendo et al, 2001 ¹²	Estudio prospectivo y cohorte de 25 pacientes en coma postanóxico en el que se establece la evolución final a los 6 meses. Se realizan PES de corta y larga latencia de nervio mediano a las 4, 12 y 24 h tras la parada cardíaca. También en 10 pacientes a las 48 h posparada. Las latencias de la N20 y el tiempo de conducción cervicomedular disminuían significativamente entre las 4, 12 y 24 h de la parada en 22 de los pacientes estudiados. Después de las 48 h no hubo cambios. La N70 se registró inicialmente en 7 pacientes. En 11 casos el retraso de la N70 se acentuó a las 12 h y en 14 sujetos a las 24 h; no experimentaron más cambios a las 48 h y se estableció un valor crítico en 130 ms	C-IV	En las primeras 24 h se produce un significativo acortamiento de las latencias de los PES, por lo que debido a estas fluctuaciones se recomienda esperar un período de al menos 24 h para establecer el pronóstico con fiabilidad
Jorgensen y Holm, 1998 ³⁵	Estudio prospectivo de 231 pacientes que habían sufrido una parada cardiorrespiratoria mediante examen neurológico y EEG, realizados inmediatamente después de la reanimación y con seguimiento de 1 año; 106 pacientes presentaron actividad EEG en el primer registro inmediatamente tras la parada y de ellos 78 se recuperaron y 28 presentaron un EVP o fallecieron; 125 no presentaron actividad cerebral inicial, 37 de ellos se recuperaron y 88 quedaron en estado vegetativo o fallecieron. La presencia de reactividad se correlaciona con la supervivencia	B-II	La presencia o no de actividad eléctrica cerebral tras la reanimación se correlaciona con el pronóstico de los pacientes en coma postanóxico
Kaplan et al, 1999 ³¹	Estudio retrospectivo en 36 pacientes en coma de los que 21 eran postanóxicos y presentaban en el EEG un patrón alfa. Fallecieron 16, otros 3 fueron desconectados y 3 despertaron. Basándose en la presencia de reactividad cortical se vio que 14 de los 19 pacientes sin reactividad murieron ($\chi^2 = 3,927$; $p = 0,0475$) y de los 15 pacientes con reactividad 8 despertaron ($\chi^2 = 5,231$; $p = 0,022$). En el estudio de metaanálisis de Kaplan sobre el coma alfa en pacientes en coma postanóxico después de una parada cardíaca, sólo sobrevivieron 27 de un total de 226. Los 199 restantes evolucionaron hacia EVP/fallecimiento, arrojando una tasa de mortalidad del 88%	B-III	La etiología del coma alfa predice el pronóstico. La reactividad del EEG predice la supervivencia. La mayoría de los pacientes con reactividad sobreviven, mientras que los que no la tienen fallecen
Madl et al, 2000 ³	Estudio de cohorte en 162 pacientes en coma posparada cardíaca que compara la potencia predictiva de los potenciales evocados somestésicos de corta (N20) y larga latencia (N70) frente a los antecedentes y los datos clínicos y de laboratorio recogidos por un grupo de médicos expertos de emergencia dentro de las primeras 24 h de la parada cardíaca. A los 6 meses, 36 pacientes tuvieron buena evolución y 126 mala. La predicción de los expertos a las 24 h de la parada tuvo una sensibilidad del 81% y una especificidad del 58%. En 35 de los 36 pacientes con buena evolución se detectó una N70 entre los 72 y 128 ms; En 113 pacientes con N70 mayor de 130 ms o ausente se dio mala evolución en todos, excepto en 1. Poniendo un punto de corte de 130 ms para la N70, su latencia alcanza una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97%. La potencia predictiva de la N70 fue significativamente mayor que la de los parámetros clínicos a las 24 h de la parada cardíaca (91 frente a 76%, $p = 0,0003$)	B-II	En los pacientes en coma posparada cardíaca, los potenciales evocados somestésicos de larga latencia (N70) son más exactos para predecir el pronóstico que los datos clínicos examinados por los médicos de urgencia

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. **Tabla de evidencia (continuación)**

Referencia	Descripción del estudio	Clase de recomendación y nivel de evidencia	Conclusiones
Madl et al, 1996 ³⁶	Estudio prospectivo de cohorte de 441 pacientes en coma no traumático con una puntuación en la GCS igual o inferior a 7. Entre ellos había 216 de etiología anóxica. En 48 la N20 estaba ausente y todos fallecieron, 168 conservaban la N20, de los que 121 fallecieron y 47 sobrevivieron	B-II	El registro de los PES logró identificar al subgrupo de pacientes adultos en coma no traumático con una tasa de mortalidad del 100%. En tales pacientes se deberá retirar el tratamiento intensivo dado su alto coste, y sí se podría utilizar en los pacientes con signos de evolución favorable
Nakabayashi et al, 2001 ³⁷	Estudio prospectivo observacional en 30 pacientes en coma posparada cardíaca. Los PES fueron realizados entre 40 y 170 min después del suceso. Todos tenían componentes N9 y N13. En 12 se registraron componentes corticales y en 18 estuvieron ausentes. El tiempo de seguimiento fue de 1 mes. De los 12 pacientes, 8 recuperaron la conciencia. Los 18 con PES ausentes murieron. Los resultados estadísticos de los PES mostraron una sensibilidad del 100% (68,5), especificidad del 81,8% (69,4), VPP del 66,7% (43,9), VPN del 100% (84,8), con una p menor de 0,0001 y un IC del 95%	B-II	La ausencia de PES es indicativa de una probabilidad nula de recuperación mientras que su conservación implica una mejoría, incluso inmediatamente después de la parada cardíaca y la reanimación
Rothstein et al, 1991 ⁸	Estudio prospectivo de 40 pacientes en coma isquémico-hipóxico de al menos 6 h de duración. Todos conservaban los reflejos de tronco. Se les realizó un EEG y PES en las primeras 48 h. El EEG se clasificó en 3 patrones: benigno, incierto y maligno. El patrón benigno lo presentaron 13 pacientes, de los cuales 2 se recuperaron, 3 quedaron con déficit y 8 murieron. El patrón incierto lo presentaron 16 pacientes de los que 3 se recuperaron, 6 quedaron con déficit y 7 murieron. El patrón maligno se dio en 11 pacientes y todos fallecieron. La sensibilidad del patrón benigno fue del 40% y el VPP del 15%. El patrón incierto mostró una sensibilidad del 56% y un VPP del 31%; el maligno, una sensibilidad del 42% y un VPP del 100%. Los PES normales se dieron en 14 pacientes de los que 5 se recuperaron, 6 quedaron con déficit y 3 murieron. Los PES presentes pero alterados se obtuvieron en 7 pacientes, 3 quedaron con secuelas y 4 murieron. La ausencia bilateral de PES apareció en 19 pacientes, y todos fallecieron. Los PES normales tuvieron una sensibilidad del 100% y un VPP del 36%. Los PES presentes pero alterados mostraron una sensibilidad del 33% y un VPP del 43%. La ausencia bilateral de PES tuvo una sensibilidad del 73% y un VPP del 100%	B-II	Los PES (normales, alterados y ausentes) y el EEG (benigno, incierto y maligno) no diferencian entre la recuperación total y con secuelas. La ausencia de PES y el EEG maligno son muy certeros para pronosticar el fallecimiento
Rothstein et al, 2000 ³⁸	Estudio prospectivo y revisión de 50 pacientes en coma postanóxico con función de troncoencéfalo conservada. Los PES se realizaron dentro de las 48 h tras la parada cardíaca y se correlacionaron con los hallazgos neuropatológicos en 10 pacientes. Los resultados de los PES se clasificaron en 3 grupos: normales, alterados y ausentes. Los PES normales se dieron en 16 pacientes de los que 5 se recuperaron, 6 quedaron con secuelas y 5 fallecieron. Su sensibilidad fue del 100% y el VPP del 36%. Los hallazgos neuropatológicos mostraron un tejido normal o edematoso. El grupo de enfermos con PES alterados sumaba 11; 1 presentó recuperación completa, 3 quedaron con incapacidad y 7 fallecieron. La sensibilidad fue del 33% y el VPP del 43%. En la necropsia se vieron zonas de corteza cerebral conservada. En el grupo de pacientes con ausencia bilateral de PES todos fallecieron; se obtuvo una sensibilidad del 68%, y una especificidad y VPP del 100%. En estudio anatomopatológico se comprobó una extensa necrosis cortical Un estudio de metaanálisis basado en 16 artículos con 572 pacientes en coma anóxico concluye afirmando que aquellos con N20 normal representó una cifra del 60% para los que despertaron y 40% para la evolución hacia el fallecimiento y EVP. Cuando los PES están retrasados la probabilidad de	A-I	La valoración clínica sola no establece con fiabilidad la evolución final de los pacientes en coma de cualquier etiología. La exactitud pronóstica es aumentada y suplementada por el uso de los PES. Los PES normales sugieren habitualmente una evolución favorable, mientras que los que tienen un tiempo de conducción aumentado presentan una mayor probabilidad de quedar con déficit neurológico o fallecer. La ausencia bilateral identifica a los pacientes que no sobrevivirán a pesar del tratamiento intensivo

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. Tabla de evidencia (continuación)

Referencia	Descripción del estudio	Clase de recomendación y nivel de evidencia	Conclusiones
Sherman et al, 2000 ³⁹	<p>despertar disminuye al 20% y si se combinaba un PES normal y otro retrasado, la probabilidad era del 39%. Los 205 pacientes con ausencia bilateral de PES evolucionaron mal. Los potenciales evocados acústicos tienen limitaciones como técnica para predecir la evolución en el coma anóxico, ya que todas las ondas pueden estar ausentes inmediatamente después del coma como resultado de una disfunción coclear postanóxica y reaparecer al día siguiente</p> <p>Estudio retrospectivo de 72 pacientes en coma anóxico mediante PES de nervio mediano. La ausencia bilateral de la N20 (N1) y N70 (N3) se presentó en 35 pacientes, de los que 33 fallecieron y 2 quedaron en EVP, con lo que se obtuvo una sensibilidad del 55% (IC del 95%, 45-67), una especificidad del 100% (IC del 95%, 63-100) y un VPP del 100% (IC del 95%, 88-100). La ausencia bilateral de N70 se presentó en 5 pacientes y todos fallecieron, y mostró una sensibilidad del 62% (IC del 95%, 50-75), una especificidad del 100% (IC del 95%, 63-100) y un VPP del 100% (IC del 95%, 89-100). La conservación bilateral de la N20 y la latencia de la N70 superior o igual a 176 ms se presentaron en 3 pacientes que fallecieron, mostrando una sensibilidad del 67% (IC del 95%, 55-79), una especificidad del 100% (IC del 95%, 63-100) y un VPP del 100% (IC del 95%, 91-100); 29 pacientes tenían conservada la N20 y una N70 inferior a 176 ms (punto de corte establecido por los autores) de forma bilateral, de los que 8 se recuperaron, 16 fallecieron, 3 quedaron en EVP y 2 cambiaron de hospital sin despertar y se perdió el seguimiento</p>	B-III	La ausencia bilateral de la N20 de los PES tiene una alta especificidad y VPP al igual que el incremento de latencia de la N70 (superior a 176 ms) o su ausencia
Young, 2000 ³²	<p>Artículo de opinión de experto sobre los patrones EEG de mal pronóstico en el coma anóxico y que son los siguientes: salvas de supresión generalizada, actividad periódica generalizada, actividad epileptiforme y los patrones de coma alfa, theta y alfa-theta que suelen asociarse a una evolución no mejor que un EVP, aunque se han registrado algunas excepciones. La valoración pronóstica debe hacerse sobre registros realizados después de 24 h de la parada cardíaca. Su valor aumenta si se hacen seriados o continuos</p>	D-5	Se necesita un estudio multicéntrico prospectivo cuidadosamente realizado con un número suficiente de pacientes en combinación con otros parámetros para conseguir una predicción pronóstica óptima. El EEG se ve muy influido por factores como el uso de medicación sedante, la sepsis y las alteraciones metabólicas. El EEG carece de la especificidad de los PES de cara al pronóstico en el coma anóxico
Zandbergen et al, 1998 ¹³	<p>Estudio de metaanálisis tras la revisión de 1.667 artículos sobre coma anóxico en MEDLINE y en base de la literatura inglesa, alemana y francesa; se seleccionaron 31 trabajos. Se eligieron 14 variables dicotómicas (presente o ausente) pronósticas. Tres variables tuvieron una especificidad del 100%: la ausencia del reflejo fotomotor y ausencia de respuesta motora, ambos al tercer día, y los potenciales evocados somestésicos a la primera semana. También tuvieron una especificidad del 100% el registro isoelectrico y el patrón de salva de supresión en 5 de 6 artículos relevantes. La exactitud pronóstica global se expresó como <i>pooled positive-likelihood ratios</i> y con IC del 95% del <i>pooled false-positive tests rates</i>. La ausencia de reflejo fotomotor al tercer día mostró una <i>pooled positive-likelihood ratio</i> de 10,5 (IC del 95%, 1-52,4), y un IC del 95%, 0-11,9% del <i>pooled false-positive test rate</i>. La ausencia de respuesta motora al dolor al tercer día fue del 16,8 (IC del 95%, 3,4-84,1), e IC del 0-6,7%. La ausencia bilateral de los PES en la primera semana fue del 12,0 (IC del 95%, 5,3-27,6), e IC del 95%, 0-2,0%. Los registros EEG con patrón isoelectrico o salvas de supresión presentaron valores de 9,0 (IC del 95%, 2,5-33,1), e IC del 95%, 0,2-5,9%</p>	A-I	Los PES tienen el menor IC de su <i>pooled positive-likelihood ratio</i> y su <i>pooled false-positive test rate</i> . Se considera el método más útil para predecir la mala evolución y son muy resistentes a las alteraciones metabólicas y los fármacos

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. Tabla de evidencia (continuación)

Referencia	Descripción del estudio	Clase de recomendación y nivel de evidencia	Conclusiones
Zandbergen et al, 2000 ⁴⁰	Opinión de experto sobre la evolución del coma anóxico basado en una serie de variables clínicas y electrofisiológicas cuyos resultados se habían publicado en un trabajo de los mismos autores en 1998	D-5	Habitualmente la ausencia bilateral de N20 en los PES después de un coma anóxico isquémico a las 72 h es la variable más exacta y útil para predecir la mala evolución. Hay que tener en cuenta las variaciones interobservador en la interpretación de los registros de PES. Se necesita un estudio multivariable que asocie distintos parámetros en una población suficientemente amplia que mejore la predicción no sólo de la mala evolución sino de la incapacidad moderada y severa y de la buena evolución

EEG: electroencefalograma; EVP: estado vegetativo persistente; GCS: escala de coma de Glasgow; IC: intervalo de confianza; PES: potenciales evocados somestésicos; RM: resonancia magnética; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

ras horas, con un tiempo de seguimiento de 1 a 12 meses. En total fueron 190 pacientes, de los que 107 tenían PES conservados; de ellos 43 se recuperaron y 64 fallecieron o quedaron en EVP. Se dio ausencia bilateral de PES en 83 sujetos y todos fallecieron o quedaron en EVP (tabla 3).

En la revisión del EEG, se agrupa a 545 pacientes; 274 tenían un patrón maligno de la clasificación de Synek²⁸ de 1990, de los cuales sólo 2 tuvieron buena recuperación; el resto falleció o quedó en EVP (tabla 4). El autor no hace referencia a los patrones incierto y benigno y sus respectivas evoluciones.

En 1998 Zandbergen et al¹³ después de establecer unos criterios de selección analizaron un total de 33 estudios con 14 variables pronósticas, entre las que se encontraban la ausencia bilateral de PES durante la primera semana y los registros EEG con patrón de coma alfa, patrón de salvas de supresión o isoelectrico. El número total de pacientes explorados con PES fue de 563: en 376 los PES estaban conserva-

dos; de ellos, 138 evolucionaron bien y 238 quedaron en EVP o fallecieron. Los 187 restantes tenían una ausencia de PES bilateral y todos murieron o quedaron en EVP no hubo ninguna recuperación en este grupo (tabla 5).

El patrón de salvas de supresión o EEG isoelectrico se obtuvo en 174 pacientes; ninguno se recuperó, y todos evolucionaron hacia fallecimiento o EVP. De los 243 pacientes en que no se observó este patrón, 156 se recuperaron y 87 tuvieron mala evolución.

El trabajo concluye diciendo que la ausencia bilateral de PES y el patrón EEG isoelectrico o con salvas de supresión tuvieron una especificidad del 100% para la mala evolución. La exactitud pronóstica global fue expresada como *pooled positive-likelihood ratios* y con un intervalo de confianza (IC) del 95% del *pooled false-positive tests rates*. La ausencia bilateral de PES en la primera semana mostró unas cifras para estos valores de 12,0 (IC del 95%, 5,3-27,6; IC del 95%, 0-2,0). Los registros EEG con patrón isoelectrico o salvas de supresión presentaron valores de 9,0 (IC del 95%, 2,5-33,1; IC del 95%, 0,2-5,9%).

En el año 2000 Rothstein³⁸ llevaron a cabo un estudio de metaanálisis con 16 trabajos publicados sobre los PES y la evolución final (tabla 6). En 395 de los 624 pacientes estudiados se encontraron respuestas somestésicas corticales; 144 despertaron y 251

TABLA 3. Potenciales evocados somestésicos. Metaanálisis de Attia, 1998

	N.º de casos	PES conservados		PES ausentes	
		Despertaron	EVP/ Fallecimiento	Despertaron	EVP/ Fallecimiento
Total	190	43	64	0	83

EVP: estado vegetativo persistente; PES: potenciales evocados somestésicos.

TABLA 4. Electroencefalograma. Metaanálisis de Attia, 1998

	N.º de casos	Grado de alteración del EEG	Proporción con total	Proporción con recuperación
Total	545	Patrón benigno	274/545	2/274

EEG: electroencefalograma.

TABLA 5. Potenciales evocados somestésicos. Metaanálisis de Zandbergen, 1998

	N.º de casos	PES conservados		PES ausentes	
		Despertaron	EVP/ Fallecimiento	Despertaron	EVP/ Fallecimiento
Total	563	138	238	0	187

EVP: estado vegetativo persistente; PES: potenciales evocados somestésicos.

TABLA 6. Potenciales evocados somestésicos. Metaanálisis de Rothstein, 2000³⁸

	N.º de casos	PES conservados		PES ausentes	
		Despertaron	EVP/ Fallecimiento	Despertaron	EVP/ Fallecimiento
Total	624	144	251	0	229

EVP: estado vegetativo persistente; PES: potenciales evocados somestésicos.

fallecieron o quedaron en EVP. La ausencia bilateral se dio en 229, no hubo recuperación alguna y todos evolucionaron hacia el EVP o fallecimiento.

Por último, referimos el trabajo más reciente no incluido en los metaanálisis de los PES, publicado por Nakabayashi et al³⁷ en el año 2001, en el que se estudia a 30 pacientes de manera muy temprana, entre 40 y 70 min después de la recuperación espontánea, y se establece la evolución al mes con los siguientes resultados: 12 pacientes conservaban los PES, 8 de ellos se recuperaron al cabo de los 10 días y 4 evolucionaron mal. Los 18 que no tenían PES fallecieron. Los valores estadísticos para la conservación de los PES tuvieron una sensibilidad del 100% (IC del 95%, 68,5), una especificidad del 81,8% (IC del 95%, 69,4), un valor predictivo positivo del 100% (IC del 95%, 84,8), un valor predictivo negativo del 100% (IC del 95%, 84,8) y una $p < 0,0001$.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos del EEG y de los PES han sido utilizados para estimar su potencia predictiva en los pacientes en coma anóxico. Los estudios de metaanálisis, prospectivos, retrospectivos, series de casos y opiniones de experto han demostrado que estas pruebas pueden ser indicadores pronósticos fiables en los pacientes en coma anóxico. La mayoría de los trabajos analizados presentan una recomendación clase B con niveles de evidencia II-III, y hay 2 publicaciones con recomendación A y nivel I. Por todo ello hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La ausencia bilateral de la N20 de los PES corticales después de las primeras 72 h es la variable más fiable y útil para predecir la evolución desfavorable en el coma isquémico-anóxico.

2. En todos los trabajos consultados, la ausencia de los PES corticales ha mostrado una especificidad del 100% sin ninguna predicción falsa positiva.

3. Para la recuperación del paciente es condición necesaria pero no suficiente la conservación de los PES corticales. La presencia de PES corticales no implica necesariamente una buena evolución.

4. El EEG no alcanzó la potencia predictiva de los PES corticales, aunque determinados patrones alcanzaron una alta especificidad y una baja tasa de falsos positivos.

5. Es necesario un estudio prospectivo multivariable y multicéntrico con protocolos establecidos que combine las variables clínicas y neurofisiológicas en un número suficientemente grande de pacientes para

mejorar la predicción no sólo de los EVP y fallecimiento, sino también de la incapacidad moderada, grave y de la buena evolución.

6. Ante un paciente en coma anóxico es aconsejable tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

– Primeras 72 h del inicio del coma, porque tanto las variables clínicas como neurofisiológicas fluctúan mucho durante los 3 primeros días y a partir de entonces se estabilizan.

– Es importante que los PES sean interpretados por un experto, y preferiblemente más de uno, ya que observadores solitarios pueden malinterpretar los registros.

– Si hay sospecha clínica de lesión focal añadida, habrá que tenerla en cuenta a la hora de interpretar el registro, ya que en presencia de tales lesiones el valor pronóstico de los PES está limitado.

– Ante una ausencia bilateral de respuestas corticales tras la estimulación de ambos nervios medianos debemos asegurarnos de que no son consecuencia de lesiones periféricas, medulares o centrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:610-5.
2. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-7.
3. Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard R, Gervais H, Gendo A, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000;28:721-6.
4. Saltuari L, Marosi M. Coma after cardiac arrest: will he recover all right? *Lancet* 1994;343:1052-3.
5. Mullie A, Verstringe P, Buylaert W, Houbrechts H, Michem N, Deloos H, et al. Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *Lancet* 1988; 1:137-40.
6. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *J Am Med Assoc* 1985;253:1420-6.
7. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gummit RJ. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: III. Seizure activity. *Neurology* 1980;30: 1292-7.
8. Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and electrophysiological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79: 101-7.
9. Berek K, Lechleitner P, Luef G, Felber S, Saltuari L, Schinnerl A, et al. Early determination of neurological outcome after prehospital cardiopulmonary resuscitation. *Stroke* 1995;26:543-9.
10. Paniagua Soto J, Piñero Benítez M. Muerte encefálica: ¿cuál es el valor diagnóstico de los potenciales evocados multimodales? *Med Intensiva* 2000;24:124-34.
11. Madl C, Gendo A, Kramer L, Zauner C. Predictive ability of sensory evoked potentials in comatose patients following cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42: 111-2.
12. Gendo A, Kramer L, Hafner M, Funk GC, Zauner C, Sterz F, et al. Time-dependency of sensory evoked potentials in comatose cardiac arrest survivors. *Intensive Care Med* 2001;27: 1305-11.
13. Zandbergen EGJ, De Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JHTM, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor

outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-12.

14. Inghilleri M, Formisano R, Berardelli A, Saltuari L, Gerstenbrand F, Manfredi M. Transcranial electrical stimulation in patients with apallic syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:15-7.

15. Guerit JM, De Tourchaninoff M, Soveges L, Mahieu P. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin* 1993;23:209-26.

16. De Giorgio CM, Rabinowicz AL, Gott PS. Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somatosensory evoked potentials in non-traumatic coma. *Acta Neurol Scand* 1993;87:423-7.

17. Marosi M, Prevec T, Masala C, Bramanti P, Giorganni R, Luef G, et al. Event-related potentials in vegetative state. *Lancet* 1993;341:1473.

18. Michel C, Denison S, Minne C, Guerit JM. Prediction by means of endogenous and exogenous evoked potentials of the favorable evolution of a prolonged coma. *Neurophysiol Clin* 1998;28:343-59.

19. Cheliout-Heraut F, Durand MC, Clair B, Gajdos P, Raphael JC. Intérêt des potentiels évoqués dans le pronostic évolutif des comas par anoxie cérébrale chez l'adulte. [Importance of evoked potentials in the evolutive prognosis of coma during cerebral anoxia in adults]. *Neurophysiol Clin* 1992;22:269-80.

20. Frank LM, Furgiuele TL, Etheridge JE Jr. Prediction of chronic vegetative state in children using evoked potentials. *Neurology* 1985;35:931-4.

21. Ganji S, Peters G, Frazier E. Somatosensory and brainstem auditory evoked potential studies in nontraumatic coma. *Clinical Electroencephalography* 1988;19:55-67.

22. Goodwin SR, Friedman WA, Bellefleur M. Is it time to use evoked potentials to predict outcome in comatose children and adults? *Crit Care Med* 1991;19:518-24.

23. Jennett B, Bond M. Assessment of outcomes after severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1975;1:480-4.

24. Paniagua-Soto J, Piñero M, Vázquez G. Utilidad de los potenciales evocados en el enfermo crítico. En: Net A, Marruecos L, editores. *Neurología crítica*. Barcelona: Springer-Verlag Iberica, 1994.

25. Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:370-5.

26. Piñero Benítez M. Los potenciales evocados en el diag-

nóstico de la muerte cerebral. Tesina de licenciatura. Universidad de Granada, 1986.

27. Hockaday JM, Potts F, Epstein E, Bonazzi A, Schwab R. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:575-86.

28. Synek VM. Value of a revised EEG coma scale for prognosis after cerebral anoxia and diffuse head injury. *Clin Electroencephalogr* 1990;21:25-30.

29. Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24:672-8.

30. Attia J, Cook DJ. Prognosis in anoxic and traumatic coma. *Crit Care Clin* 1998;14:497-511.

31. Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. *Clin Neurophysiol* 1999;110:205-13.

32. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473-85.

33. Berkhoff M, Donati F, Bassetti C. Postanoxic alpha (theta) coma: a reappraisal of its prognostic significance. *Clin Neurophysiol* 2000;111:297-304.

34. Brunko E, Zegers de Beyl D. Prognostic value of early cortical somatosensory evoked potentials after resuscitation from cardiac arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66:15-24.

35. Jorgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1998;36:111-22.

36. Madl C, Kramer L, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Kranz A, Ratheiser K, et al. Detection of nontraumatic comatose patients with no benefit from intensive care treatment by recording sensory evoked potentials. *Arch Neurol* 1996;53:512-6.

37. Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y. Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2001;27:1210-4.

38. Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:486-97.

39. Sherman AL, Tirschwell DL, Micklesen PJ, Longstreth WT Jr, Robinson LR. Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and awakening after cardiac arrest. *Neurology* 2000;54:889-94.

40. Zandbergen EG, De Haan RJ, Koelman JH, Hijdra A.