

Estado vegetativo persistente: estudios isotópicos

F. LOMEÑA

Servicio de Medicina Nuclear. Centro de Diagnóstico por la Imagen.
Hospital Clínic. Barcelona. España.

En la actualidad las exploraciones neurológicas mediante tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) no se utilizan en el diagnóstico de estado vegetativo persistente (EVP). Hay, no obstante, más referencias bibliográficas sobre el uso de la PET que de la SPECT en el EVP.

La PET detecta las alteraciones del metabolismo cerebral de la glucosa y del flujo sanguíneo cerebral que presentan los pacientes con EVP postanoxia.

La PET puede ser empleada para valorar la función cerebral residual de los pacientes con EVP.

PALABRAS CLAVE: *estado vegetativo persistente, anoxia, SPECT, PET.*

THE PERSISTENT VEGETATIVE STATE: ISOTOPE STUDIES

Neurological investigations with single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) are not currently used in the diagnosis of persistent vegetative state (PVS). Nevertheless, more studies have been published on the use of PET than of SPECT in PVS.

PET detects the alterations in cerebral glucose metabolism and cerebral blood flow presented by patients with PVS secondary to anoxia.

Correspondencia: Dr. F. Lomeña.
Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: Flomena@cetir.es

Manuscrito aceptado el 7-I-2004.

PET can be used to evaluate residual cerebral function in patients in a PVS.

KEY WORDS: *persistent vegetative state, anoxia, SPECT, PET.*

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) son tomografías de emisión, que requieren la inyección previa de un trazador radiactivo, que se fija en los tejidos sanos o anómalos del sistema nervioso central (SNC). La emisión de radiación desde los tejidos permite la reconstrucción tomográfica del encéfalo.

Como el trazador radiactivo empleado para la SPECT o la PET utiliza siempre algún mecanismo fisiológico y bioquímico para introducirse en los tejidos o compartimentos del SNC, las imágenes tomográficas de emisión son mapas que representan la distribución e intensidad con que se produce ese mecanismo fisiológico y bioquímico. Informan acerca de las funciones cerebrales, de ahí que se definan como neuroimágenes "funcionales". También suelen emplearse los términos "bioquímica", o incluso "molecular", para definir a las imágenes de la SPECT y PET y diferenciarlas de las imágenes de neuroactivación que se pueden obtener con la resonancia magnética (RM) denominada también funcional^{1,2}.

Ambas, la PET y la SPECT, pueden emplearse para valorar los cambios funcionales que tienen lugar en el encéfalo de los pacientes en estado vegetativo persistente (EVP)^{3,4}. No obstante, hay que tener en cuenta que el diagnóstico del EVP es clínico y que las guías clínicas no incluyen la PET ni la SPECT en el tratamiento clínico de los pacientes con EVP⁵.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTONES SIMPLES

La SPECT requiere la administración previa de un trazador marcado con un radioisótopo emisor de fotones gamma. Se basa en obtener múltiples imágenes gammagráficas o proyecciones planares desde todas las angulaciones posibles alrededor del cráneo. A partir de esas imágenes, el ordenador del tomógrafo reconstruye, por retroproyección filtrada o por métodos iterativos, el volumen del cerebro, que se representa como cortes, secciones o tomografías, paralelas a cualquier plano del espacio¹.

Características

El tomógrafo para la SPECT puede ser una gammacámara convencional (resolución espacial de 14-18 mm), una gammacámara de 2 o 3 cabezales (resolución espacial de 9-12 mm) o un tomógrafo SPECT neurodedicado (resolución morfológica de 6-9 mm; permite hacer SPECT dinámicas).

Según las características químicas de los trazadores que emplee, la SPECT valora el flujo sanguíneo o la perfusión sanguínea cerebrales, la presencia de tejido tumoral en las lesiones intracraneales ocupantes de espacio y los sistemas de neurotransmisión. La tabla 1 recoge los trazadores empleados en la SPECT. La SPECT cerebral tiene una metodología sencilla. Es una técnica de amplia disponibilidad, ya que puede practicarse en casi todas las unidades de medicina nuclear. Su coste económico es inferior al de la PET. Esto ha hecho que, hasta el momento, la SPECT haya tenido más aplicación clínica que la PET. La SPECT tiene menos resolución que la PET para medir pequeños incrementos o disminuciones en la concentración del trazador en los tejidos del SNC. Otro inconveniente de la SPECT es la imposibilidad de hacer cuantificación absoluta de la captación global y regional del SNC¹.

Hallazgos en el estado vegetativo persistente

Con la SPECT se han descrito alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, empleando como trazador

TABLA 1. SPECT cerebral. Trazadores y técnicas

Trazador	Parámetro/tejido evaluado
SPECT cerebral de perfusión HMPAO- ^{99m} Tc ECD- ^{99m} Tc	Perfusión/flujo sanguíneo
SPECT cerebral de tumores Cloruro- ²⁰¹ Tl MIBI- ^{99m} Tc	Tumores
SPECT cerebral de neurotransmisión IBZM- ¹²³ I Ioflupano- ¹²³ I Iomaceniil- ¹²³ I QNB- ¹²³ I Ketanserina- ¹²³ I	Receptores D2 dopaminérgicos Transporte de dopamina Receptores benzodiazepínicos Receptores muscarínicos Receptores serotoninérgicos

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones simples.

gas ¹³³Xe, isopropil-yodo-anfetamina-¹²³I y exametazima-^{99m}Tc⁶⁻¹⁰. El hallazgo más común es una disminución global del flujo sanguíneo^{6,9,10}, si bien en algunos casos no se han detectado alteraciones significativas^{7,8}. No hay suficientes referencias para determinar cuál es el patrón que aparece en la SPECT cerebral de perfusión en casos de EVP postoxia.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La PET es una exploración que requiere la administración de un trazador marcado con un radioisótopo emisor de positrones. Los positrones emitidos por el radioisótopo interactúan con los electrones de los átomos que componen las moléculas tisulares. La colisión positrón-electrón supone el aniquilamiento de las masas de estas partículas y la aparición de un par de fotones, de 511 KeV de energía, de dirección casi coincidente y sentido contrario. Estos fotones interactuarán con los detectores opuestos del tomógrafo. Esta detección "por coincidencia" permite la reconstrucción volumétrica del órgano en el que se ha distribuido el trazador y su representación en imágenes tomográficas².

Características

La configuración del tomógrafo puede variar, según el tipo de cristal de centelleo empleado y la disposición de los detectores. Los sistemas de PET más empleados son los conocidos como multianillo-multicristal (resolución morfológica de 4-6 mm). Para los trazadores de los que se conoce exactamente su farmacocinética, el ordenador del tomógrafo PET aplica el modelo matemático multicompartmental correspondiente y crea imágenes tomográficas paramétricas, que permiten cuantificar en valores absolutos (ml o moles/min/100 g de tejido).

La lista de trazadores PET es muy amplia. Los trazadores PET son sustancias químicas análogas a muchas de las moléculas endógenas que participan en los distintos mecanismos bioquímicos y fisiológicos celulares. En la tabla 2 se recogen algunos de los parámetros del SNC que puede visualizar y medir la PET, con sus trazadores correspondientes. El empleo de trazadores marcados con ¹⁵O, ¹³N y ¹¹C estará limitado exclusivamente a las unidades de PET con ciclotrón propio. La fuorodesoxiglucosa-¹⁸F (FDG) puede ser sintetizada en una unidad central de radiofarmacia que disponga de ciclotrón y distribuida, en forma de monodosis, a otros centros con tomógrafo PET. El único trazador PET con aplicación clínica es la FDG. Hay que tener en cuenta que el sustrato metabólico del cerebro es la glucosa. La FDG es un análogo de la glucosa. La forma más exacta de visualizar y medir *in vivo* el metabolismo o consumo cerebral de glucosa es la PET con FDG.

La PET es una herramienta muy útil para la investigación biomédica en neurociencias. La PET

TABLA 2. PET. Trazadores y técnicas

Técnica	Trazador
Flujo sanguíneo	Agua- ¹⁵ O, amonio- ¹³ N
Metabolismo de la glucosa	Desoxiglucosa- ¹⁸ F
Consumo de oxígeno	Oxígeno- ¹⁵ O
Volumen sanguíneo	CO- ¹³ O
Consumo aminoácidos	Metionina- ¹¹ C
Síntesis de ADN	Timidina- ¹¹ C
pH tisular	DMO- ¹¹ C
Neurorreceptores/ neurotransmisores	Carfentanil- ¹¹ C (opiáceos) Metilpiperona- ¹¹ C (dopaminérgicos D2) Flumacetil- ¹¹ C (benzodiazepínicos) Ketanserina- ¹¹ C (serotoninérgicos) Nicotina- ¹¹ C (nicotínicos) Dexetimida- ¹¹ C (muscarínicos) Dopa- ¹⁸ F

PET: tomografía por emisión de positrones.

tiene mejor resolución que la SPECT para medir pequeños incrementos o disminuciones en la concentración del trazador en los tejidos del SNC. Su

metodología es más compleja que la de la SPECT y su disponibilidad, muy inferior. A este hecho y a su mayor coste económico se debe que la PET tenga menos aplicación clínica que la SPECT².

Hallazgos en el estado vegetativo persistente

Con la PET se han descrito alteraciones en el consumo cerebral de oxígeno¹¹, usando como trazador oxígeno-¹⁵O, en el flujo sanguíneo cerebral¹²⁻¹⁷, empleando como trazador el agua-¹⁵O, y en el metabolismo global y regional cerebral^{10,12,16-23}, usando como trazador la FDG.

El hallazgo más frecuente en el EVP es una disminución intensa y global del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo cerebral de la glucosa, que coincide con las alteraciones anatomopatológicas necróticas descritas. En los EVP por anoxia, la PET pone de manifiesto la disfunción cerebral, que se produjo como consecuencia de la falta de oxígeno y la isquemia. La disminución funcional global está relacionada con los fenómenos difusos de leucoencefalopatía y necrosis laminar cortical⁴.

TABLA 3. Evidencia de referencias bibliográficas

Referencia	Descripción	Clase de datos	Conclusiones
Catafau ¹	Revisión sobre aplicaciones generales de la SPECT cerebral	n.a.	SPECT más disponible. Mide FSC
Phelps ²	Revisión sobre aplicaciones generales de la PET	n.a.	PET más exacta. Mide FSC y consumo de glucosa
Task Force on PVS ³	Revisión sobre EVP	n.a.	SPECT y PET muestran cambios cerebrales en el EVP
Zeman ⁴	Revisión sobre EVP	n.a.	SPECT y PET no se emplean en diagnóstico de EVP
AAN Subcommittee ⁵	Revisión sobre EVP	n.a.	Hallazgos de PET y SPECT coinciden con patofisiología de EVP
Ingvar ⁶	SPECT con ¹³³ Xe en 4 EVP	IV	Reducción del FSC global (10-20% del normal)
Agardh et al ⁷	Nota clínica. SPECT en un EVP tras hipoglucemia	n.a.	Discreta elevación de FSC
Sato et al ⁸	SPECT con IMP- ¹²³ I en 5 EVP	V	Cambios variables del FSC, no consistentes
Oder et al ⁹	SPECT con HMPAO- ^{99m} Tc en 12 EVP traumáticos. Prospectivo. Longitudinal	III	Reducción del FSC
Momose et al ¹⁰	Nota clínica. PET y SPECT	n.a.	Activación espinal cervical en EVP
Shalit et al ¹¹	PET con FDG en 6 EVP	III	Hipometabolismo en EVP (reducción del 40-60%)
Levy et al ¹²	PET con agua- ¹⁵ O y con FDG en 7 EVP	III	Hipometabolismo global cerebral (reducción > 50%) en EVP
De Jong et al ¹³	Nota clínica. PET con agua- ¹⁵ O	n.a.	Activación auditiva-cognitiva del córtex cerebral en paciente con EVP
Menon et al ¹⁴	Nota clínica. PET con agua- ¹⁵ O	n.a.	Activación visual-cognitiva del córtex cerebral en paciente con EVP
Laureys et al ¹⁵	Nota clínica. PET con FDG	n.a.	Hipometabolismo córtex asociativo durante EVP
Laureys et al ¹⁶	PET con FDG en 4 EVP	III	Hipometabolismo prefrontal, premotor, parietotemporal, cíngulo posterior en EVP
DeVolder et al ¹⁷	PET con FDG en 7 EVP postanoxia	III	Hipometabolismo en EVP (reducción > 50%)
Larsen et al ¹⁸	Nota clínica. PET con FDG en un niño con EVP	n.a.	Hipometabolismo cortical cerebral persistente, similar al de los adultos con EVP
DeVolder et al ¹⁹	PET con FDG en 7 EVP postanoxia	III	Hipometabolismo en EVP (reducción > 50%) Más en territorio arterial frontera
Tommasino et al ²⁰	PET con FDG en 4 EVP	III	Hipometabolismo global cerebral en EVP
Rudolf et al ²¹	PET con FDG en 13 EVP postanoxia	III	Hipometabolismo global cerebral en EVP
Laureys et al ²²	Nota clínica. PET con agua- ¹⁵ O	n.a.	Desconexión entre tálamo y córtex prefrontal y cíngulo anterior durante EVP
Laureys et al ²³	PET con agua- ¹⁵ O y con FDG en 5 EVP	III	Hipometabolismo cerebral en EVP. Activación auditiva bilateral

EVP: estado vegetativo persistente; FDG: fuorodesoxiglucosa-¹⁸F; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones simples.

La disminución del consumo de glucosa y del flujo sanguíneo cerebrales suele ser intensa en los casos de EVP establecidos. En muchos casos supone una reducción de más del 50%, más severa que la que aparece en pacientes anestesiados, con síndrome de cautiverio o en coma, excepto si se trata de comas muy profundos, en los que también puede darse una intensa o hipofunción cerebral global^{12,20,21}. A pesar de que la gravedad de la disminución del consumo de glucosa y del flujo sanguíneo cerebrales sea mayor en los EVP que no se recuperan que en los estados vegetativos transitorios, no hay suficiente evidencia para que los hallazgos de la PET puedan ser utilizados como factor pronóstico.

Según algunos autores, la reducción del consumo de glucosa y del flujo sanguíneo cerebrales es más intensa en regiones temporales, parietales y frontales mesiales¹². El territorio más afectado parece seguir el territorio frontera entre los tejidos irrigados por las carótidas y por la circulación vertebral, que puede sufrir más en los casos de isquemia y anoxia^{17,19}. La mayor afección de estos territorios, descritos como parte del córtex asociativo, puede también relacionarse con las anomalías de interconexión cortical o subcortico-cortical, que se ha descrito en los EVP, debido a los hallazgos de algunos estudios de neuroactivación con la PET^{13-16,22,23}.

La PET, empleada en estudios de neuroactivación, puede ser una técnica de gran utilidad para valorar la función cerebral residual de los pacientes en EVP, y permitir la evaluación de diversos aspectos funcionales, por ejemplo, si el paciente es consciente del dolor o la respuesta a la estimulación auditiva.

CONCLUSIONES (tabla 3)

1. La PET y la SPECT no se utilizan en el diagnóstico de EVP.
2. Hay más referencias sobre el uso de la PET que de la SPECT en EVP.
3. La PET detecta las alteraciones del metabolismo cerebral de la glucosa y del flujo sanguíneo cerebral que presentan los pacientes con EVP postanoxia.
4. La PET puede ser empleada para valorar la función cerebral residual de los pacientes con EVP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catafau A. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J Nucl Med* 2001;42:259-71.
2. Phelps ME. PET: The Merging of Biology and Imaging into Molecular Imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-81.
3. Medical aspects of the Persistent Vegetative State (First of Two Parts). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994;330:1499-508.
4. Zeman A. Persistent Vegetative State. *Lancet* 1997;350:795-9.
5. Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice assessment and Management of patients in the persistent vegetative state. *Neurology* 1995;45:1015-18.
6. Ingvar DH. Cerebral blood flow and metabolism in complete apallic syndromes, in states of severe dementia, and in akinetic mutism. *Acta Neurol Scand* 1973;49:233-44.
7. Agardh CD, Rosen I, Ryding E. Persistent vegetative state with high cerebral blood flow following profound hypoglycemia. *Ann Neurol* 1983;14:482-6.
8. Sato M, Kuroda R, Ioku M, Kim A, Tanaka S, Nakakita K, et al. Regional cerebral blood flow in the persistent vegetative state. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1989;29:389-94.
9. Oder W, Goldenberg G, Prodecka I, Deecke L. HM-PAO-SPECT in persistent vegetative state after head injury: prognostic indicator of the likelihood of recovery? *Intensive Care Med* 1991;17:149-53.
10. Momose T, Matsui T, Kosaka N, Ohtake T, Watanabe T, Nishikawa J, et al. Effect of cervical spinal cord stimulation on cerebral glucose metabolism and blood flow in a vegetative patient assessed by positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). *Radiat Med* 1989;7:243-6.
11. Shalit MN, Beller AJ, Feinsod M. Clinical equivalents of cerebral oxygen consumption in coma. *Neurology* 1972;22:155-60.
12. Levy DE, Sidtis JJ, Rottemberg DA, Jarden JO, Strother SC, Dhawan V, et al. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 1987;22:673-82.
13. De Jong BM, Willemsen AT, Paans AMJ. Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:213-6.
14. Menon DK, Owen AM, Williams EJ, Minhas PS, Allen CM, Boniface SJ, et al. Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet* 1998;352:200.
15. 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.
16. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, et al. Impaired Effective Cortical Connectivity in Vegetative State: Preliminary Investigation using PET. *Neuroimage* 1999;9:377-82.
17. DeVolder AG, Goffinet AM, Bol A, Michel C, De Barsey T, Laterre C. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1990;47:197-204.
18. Larsen PD, Gupta NC, Lefkowitz DM, Van Gundy JC, Hadford DJ. PET of infant in persistent vegetative state. *Pediatr Neurol* 1993;9:323-6.
19. DeVolder AG, Michel C, Guerit JM, Bol A, Georges B, De Barsey T, et al. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome due to cardiac arrest. *Acta Neurol Belg* 1994;94:183-9.
20. 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.
21. Rudolf J, Ghaemi M, Ghaemi M, Haupt WF, Szelies B, Heiss WD. Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:17-24.
22. 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.
23. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre Ch, Fiore GD, Damas P, Lambermont B, et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 2000;123:1589-601.