

Título: Caracterización de la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente

Autor: Dr.C. Ricardo Hodelín Tablada (rht@medired.scu.sld.cu)

Centro de procedencia: Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Saturnino Lora”, provincia: Santiago de Cuba.

(Premio en la Instancia Provincial del Concurso)

Palabras clave: Alteraciones de conciencia, estado vegetativo persistente, estado de mínima conciencia, muerte encefálica.

Introducción

La muerte del ser humano ha sido abordada de múltiples maneras a través de los siglos. Esto se debe a que las diferentes formas de analizarla no siempre coinciden y mucho menos se complementan a plenitud, pues cada una aspira a interiorizar, conocer y poseer el fenómeno muerte. En la antigüedad se valoraba la respiración como lo fundamental, cuando alguien dejaba de respirar estaba muerto.

A inicios de la segunda mitad del siglo XX, neurocientíficos europeos identificaron un estadio en que el cerebro ha dejado de funcionar, presenta un daño irreversible, pero se pueden mantener por medios artificiales las funciones del corazón y los pulmones. En 1959 Mollaret y Goulon, profesores del Hospital Claude Bernard de París, llamaron a esta condición “coma dépassé”^{1,2}, y aclaraban que se trataba de un estado más allá del coma donde se asocia “un cerebro muerto a un cuerpo vivo”. Así, evolutivamente, entró en contradicción la antigua concepción de muerte como cese de los latidos cardiacos, y se ha comenzado a analizar el fenómeno muerte bajo el prisma de las funciones del encéfalo, como muerte encefálica.

En Cuba, las primeras investigaciones sobre la muerte encefálica fueron realizadas en la década del 70 del siglo pasado por el Profesor Jesús Pérez González, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana. Años después el Profesor Oscar Pérez Pérez, en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, también realizó aportes al tema y publicó sus resultados en revistas nacionales e internacionales.

El 7 de enero del año 1989, el autor participó en el Simposio sobre el diagnóstico de la Muerte Encefálica, celebrado en Ciudad de La Habana. De ese evento, a propuesta del destacado científico cubano, Profesor Rafael Estrada González, padre de las Neurociencias en Cuba, surgió la necesidad de crear una comisión para estudiar y normar todo lo relacionado con estos temas. Así se creó la Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba (CNCMC), de la cual es miembro el autor y que preside el Dr. Cs. Calixto Machado Curbelo.

Esta CNCMC ha organizado desde 1992 el Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica y sistemáticamente ha continuado en la realización de foros de este tipo. Estos simposios se han convertido en los eventos más connotados sobre esta temática a nivel internacional, con la participación de prestigiosos científicos de todo el mundo. El último -V Simposio Internacional de la Red para la Definición de la Muerte- se realizó en mayo de 2008 y debatió aspectos puntuales sobre alteraciones de la conciencia.

Por otra parte, aunque el término estado vegetativo se había usado anteriormente para referirse a pacientes con pérdida del conocimiento -cuyas funciones vitales son generalmente sustituidas- no fue hasta 1972 que Jennett y Plum³ lo caracterizan como una entidad clínica propia. En la actualidad el estado vegetativo ocupa un lugar relevante en el marco del paradigma actual de discusión sobre alteraciones de la conciencia. Aceptado por la mayoría de los autores, no ha dejado de ser controversial y algunos han tratado de igualarlo con la muerte encefálica.

La justificación de esta investigación se fundamenta en que en los últimos años han aparecido en la literatura múltiples trabajos sobre estas temáticas que abordan ambas entidades de forma individual. No hemos encontrado aún publicaciones nacionales o internacionales que analicen los dilemas existentes entre la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente, según diferentes búsquedas realizadas que aparecen relacionadas en Material y Métodos.

Esta ausencia de reportes científicos, que el autor considera importante para ambas entidades, incrementó su motivación para emprender la investigación, además de que un grupo de científicos, que al principio fueron defensores de una formulación de la muerte sobre bases neurológicas, ahora proponen retornar a una visión circulatoria-respiratoria. A lo anterior se añade que existen dudas sobre la forma de diagnosticar la muerte encefálica, ya sea solo por el examen clínico o con la utilización de pruebas instrumentales de soporte diagnóstico. Un fallo en el diagnóstico diferencial entre estas entidades, puede llevarnos a cometer errores en la conducta con implicaciones no solo éticas, sino también legales, familiares, económicas y sociales.

Durante su práctica asistencial en la Neurocirugía, el autor ha tenido la experiencia de atender a múltiples enfermos con alteraciones de la conciencia⁴⁻¹⁷. Los resultados que se presentan en el presente estudio resumen la investigación realizada por más de una década de trabajo científico, sin desatender los problemas asistenciales comunes que enfrenta el neurocirujano que labora en un hospital clínico quirúrgico de provincia. Se trata de un estudio atingente, pues analiza y busca soluciones a problemas que preocupan al país y al propio territorio donde se investiga.

De todo lo anterior surgen dos preguntas científicas básicas: ¿Pueden homologarse los pacientes en muerte encefálica con aquellos que se encuentran en estado vegetativo persistente? ¿Deben ser considerados los pacientes en

muerte encefálica como muertos? Conductas completamente opuestas surgen de estas interrogantes.

En consecuencia la CNCMC ha orientado desarrollar estudios en el país que contribuyan a esclarecer esta situación, razón por la cual se plantea el siguiente

Problema Científico: Desconocimiento, falta de uniformidad e insuficiente información sobre diferencias esenciales existentes entre la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente. En este contexto se enmarca la presente investigación que tiene como **Objeto de Estudio:** Pacientes diagnosticados con criterios de muerte encefálica o estado vegetativo persistente.

Hipótesis: Si bien la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente constituyen alteraciones de conciencia que son similares para muchos autores, existen diferencias anatomopatológicas, imagenológicas y evolutivas entre ambas entidades nosológicas que pueden ser demostradas.

Objetivos:

. General

Caracterizar la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente como alteraciones de conciencia que presentan diferencias esenciales.

. Específicos

1. Identificar características clínico-epidemiológicas de los pacientes con muerte encefálica o en estado vegetativo persistente.
2. Describir diferencias en la evolución de ambas entidades nosológicas en estudio.
3. Identificar patrones anatomopatológicos e imagenológicos de la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente en la población objeto de estudio.
4. Describir aspectos bioéticos relacionados con la muerte encefálica y el estado vegetativo persistente.

Material y Métodos

Características generales de la investigación

Se realizó un estudio de tipo longitudinal, prospectivo, observacional para precisar diferencias esenciales entre pacientes con ME o EVP que egresaron del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Saturnino Lora".

Muestra

La selección de la muestra quedó constituida por 357 unidades de análisis que cumplieran los Criterios Cubanos para el Diagnóstico de la ME y 37 unidades de análisis que cumplieran los Criterios de la Multisociety Task Force on Persistent vegetative state (MSTF) para el diagnóstico de EVP. Todos los sujetos de la investigación fueron asistidos en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico

“Saturnino Lora” de Santiago de Cuba, en el periodo comprendido desde enero de 1994 hasta diciembre de 2010. Los criterios de inclusión para ambas entidades fueron bien establecidos.

Seguimiento de los sujetos de investigación

Para los sujetos que cumplían los criterios de inclusión para el estado vegetativo persistente, el seguimiento se realizó a los tres meses, a los seis meses, al año y a los tres años, los últimos casos fueron diagnosticados en el 2007 por lo que el cierre de la investigación se realizó en el 2010. En todas las consultas se hizo un examen clínico neurológico completo, los datos fueron consignados en la planilla de recolección del dato primario.

Los datos fueron procesados de forma computarizada y los resultados presentados en forma de tablas de distribución de frecuencias simples y tablas de contingencia. Antes de aplicar los métodos de estadística descriptiva y analítica, se realizaron diagramas de dispersión (Scatter plots) para los diferentes datos, lo que demostró una distribución normal de las variables analizadas. El análisis estadístico inferencial se centró en la identificación de asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés seleccionados.

Resultados y Discusión

Un aspecto que el autor considera válido discutir y que ha sido muy debatido, es la posibilidad de que los enfermos en estado vegetativo persistente puedan tener percepción de dolor. Definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor -Association for the study of pain (IASP)- como “una sensación desagradable y una experiencia emocional asociadas con una lesión tisular actual o potencial”¹⁸, el dolor hace alusión a una experiencia desagradable que ocurre en respuesta a la estimulación de receptores nociceptivos periféricos.

Según estudios de neuroanatomía y neurofisiología existen cuatro niveles de respuestas neurológicas a estímulos nociceptivos¹⁹:

Nivel	Tipo de respuesta
Primer nivel	Respuestas reflejas monosinápticas que ocurren a nivel de la médula espinal.
Segundo nivel	Nocicepción simple que ocurre a nivel del tálamo con la recepción de impulsos nociceptivos.
Tercer nivel	Respuestas nociceptivas subcorticales con patrones de conducta como gestos, gritos, lamentos, similares a los que acompañan a respuestas emocionales conscientes.
Cuarto nivel	Sensaciones conscientes de dolor o la experiencia de sufrimiento que ocurre a nivel cortical, a través de sinapsis que conectan neuronas de la corteza parietal con otras áreas de la corteza cerebral.

Los dos primeros se integran a nivel de la médula espinal y del tálamo respectivamente, el tercero y el cuarto corresponden a las áreas subcortical y cortical, solo esta última es consciente.

Basado en estos niveles de integración y en la afirmación de que el dolor y el sufrimiento son experiencias conscientes -por lo que la inconciencia por definición las excluye- el grupo de la la Multisociety Task Force on Persistent vegetative state (MSTF) declara a los que están en EVP como “insensibles e incapaces de experimentar dolor”²⁰. Sin embargo, estudios bien documentados han demostrado que la respuesta al dolor en recién nacidos no se integra en el nivel cortical, que como se conoce es uno de los sitios primarios de daño en el EVP²¹, al seguir esta lógica puede plantearse que estos pacientes están potencialmente preparados para tener experiencias de dolor.

Contrariamente a los planteamientos de la MSTF, una magnitud significativa, 32 de nuestros casos para un 86.48%, evidenciaron respuestas a estímulos dolorosos, como aparece en la tabla 1. Lo anterior puede estar fundamentado por estudios recientes los cuales afirman que “la ausencia total de las áreas sensoriales de la corteza cerebral no inhibe la percepción del dolor. Es probable que los estímulos dolorosos que entran en la formación reticular, tálamo y otros centros bajos puedan causar percepción consciente de dolor”²². En consecuencia, estos enfermos que tienen buen funcionamiento de estructuras del tallo encefálico como el sistema reticular activador ascendente²³⁻²⁶ sí pueden tener experiencias de dolor como muestran nuestros resultados.

Tabla 1. Pacientes en estado vegetativo persistente según respuesta a estímulos dolorosos. Hospital Provincial “Saturnino Lora”, 1994 -2010.

Respuesta	No. de casos	%
Sí	32	86.48
No	5	13.51
Total	37	100

Katayama y colaboradores²⁷ evaluaron ocho sujetos en EVP, con potenciales evocados cerebrales específicos para determinar la capacidad de respuesta cortical directa frente a estímulos dolorosos, en cuatro estaba disminuida. Por su parte, Rees y Edwards²⁸ han demostrado a través de Tomografía con emisión de positrones, que cuando se aplica un estímulo doloroso, la activación de diferentes áreas del cerebro es muy similar entre los que están en Estado de Mínima Conciencia (EMC) y los voluntarios sanos, no así para los que se encuentran en EVP.

Boly y otros especialistas²⁹, con la misma técnica imagenológica, estudiaron cinco adultos en EMC, quince controles y quince en EVP. La estimulación nócica activaba el tálamo, la ínsula, la región frontoparietal y la corteza cingulada

conocida como matriz del dolor y demostraba una red similar de procesamiento para el dolor, tanto para los que estaban en EMC como para los controles. En los pacientes en EVP esta red no pudo ser demostrada. Según estos autores el hallazgo pudiera ser una evidencia objetiva de la capacidad potencial para la percepción al dolor de los pacientes en EMC, lo cual sostiene la idea de que ellos necesitan tratamiento analgésico. Como se aprecia estos investigadores también aseguran que los que están en EVP no tienen percepción de dolor.

Estudios realizados por Schnakers y Zasler³⁰ han demostrado que el procesamiento del cerebro a las vías de enlaces del dolor en personas en EVP es incompleto y que este procesamiento es sólo a nivel primario y no en los altos niveles secundarios. Así pues, tales estímulos al dolor no llegan a alcanzar el umbral para la experiencia consciente. En contraste, personas en EMC muestran patrones de activación cerebral similares a los controles. Por consiguiente, estos sujetos pueden tener integración cortical suficiente y acceso a información aferente de estímulos nociceptivos que son procesados conscientemente.

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos sobre el tema, con amplia tendencia a defender la imposibilidad de enfermos en EVP para la percepción de dolor. Pioneros en afirmar lo contrario han sido Steven Laureys y su Grupo Científico de Estudios del Coma, radicados en Bélgica. Estos científicos en la búsqueda de actividad cerebral residual, han publicado una serie de hallazgos sobre el metabolismo cerebral de pacientes en EVP, donde se muestra que habitualmente el metabolismo cerebral refleja una importante disminución, especialmente en las áreas de asociación prefrontales, premotoras y parietotemporales³¹.

Ellos afirman que la recuperación clínica no va necesariamente asociada a la recuperación porcentual de este patrón de hipometabolismo, sino a una redistribución del mismo. Con un detallado análisis de la respuesta cerebral han demostrado que el estímulo nociceptivo, produce activación de la corteza sensitiva primaria contralateral, aunque sin conexión con las áreas de asociación³¹.

Kassubek³² también ha confirmado -mediante estudios del metabolismo cerebral y potenciales de respuestas cognitivas- la preservación de conexiones tálamocorticales y restos de corteza que pueden procesar información relacionada con la integración del dolor, lo que explica reactividad a estímulos dolorosos. Estas conexiones han sido demostradas recientemente por Lang y cols. con el uso de la RM (S. Lang, Yu T, Markl A, Müller F, Kotchoubey B. Brain responses to pain in persistent vegetative state (PVS) patients. Trabajo presentado en el Simposio de Alteraciones de la Conciencia. Congreso Nacional de Neurología. Cienfuegos, 16-18 de marzo de 2010). Todo lo anterior fundamenta la posibilidad de que, contrariamente a la afirmación de la MSTF, estos enfermos sí puedan tener experiencias de dolor, investigaciones futuras deben ofrecer mayor claridad sobre este problema inconcluso.

En el momento actual la clasificación imagenológica más usada es la del Traumatic Coma Data Bank, propuesta por Marshall y su grupo; dicha clasificación no se ha utilizado en esta investigación porque no todos los sujetos eran de etiología traumática. Debido a roturas del equipo en diferentes periodos de la investigación, la Tomografía computarizada de cráneo (TC) de cráneo sólo se pudo realizar a 223 pacientes en ME, es decir al 62.46%. Todos los que estaban en EVP se beneficiaron de la TC. Entre los enfermos en ME hubo franco predominio de hemorragias del tallo encefálico (72.19%) con alta significación estadística, lesión que no se presentó en el EVP, como demuestra la tabla 2.

Tabla 2. Pacientes en muerte encefálica y estado vegetativo persistente según hallazgos imagenológicos más frecuentes por TC. Hospital Provincial "Saturnino Lora", 1994-2010.

Hallazgos imagenológicos	Muerte encefálica		Estado vegetativo persistente	
	No. de Casos	%*	No. de Casos	%
Hemorragia del tallo	161	72.19	0	0
Infarto cortical	121	54.26	4	10.81
Hemorragia subaracnoidea	116	52.01	16	43.24
Hematoma intraventricular	114	51.12	19	51.35
Hematoma epidural	109	48.87	12	32.43
Hematoma intraparenquimatoso más intraventricular	96	43.04	21	56.75
Contusión cerebral	93	41.70	9	24.32
Hematoma intraparenquimatoso	86	38.56	18	48.64
Infarto del tálamo	23	10.31	3	8.10
Daño axonal difuso	16	7.17	33	89.18
Tumor infratentorial	11	4.93	0	0
Tumor supratentorial	3	1.34	4	10.81

* El porcentaje es en base a 223 pacientes que se les realizó TC.

La hemorragia subaracnoidea presente en el 52.01% de la ME y el 43.24% del EVP, ha sido encontrada por Lagares y su grupo de trabajo³³ en el 48% de 100 ingresados con TCE moderado y grave. El hematoma intraparenquimatoso presente en el 38.56% de la ME y 48.64% del EVP, ha sido descrito por Colantonio y coautores³⁴ en el 22% de sus casos en ME. Otros autores³⁵, también para la ME, lo han señalado entre un 25% y un 43.8%. Para el EVP, Barker-Collo y cols.³⁶, lo reportan en el 12% de los exámenes imagenológicos realizados. En el

grupo de EVP de nuestra serie, cuatro afectados presentaron infarto cortical para un 10.81%.

Alta significación estadística para el EVP tuvo el daño axonal difuso (DAD) con un 89.18%, no así para la ME que fue sólo el 7.17%. El segundo hallazgo imagenológico para el EVP fue el hematoma intraparenquimatoso más intraventricular con 56.75%, seguido del hematoma intraventricular 51.35%. El DAD corresponde a una lesión diseminada de axones en la sustancia blanca cerebral; se produce por la exposición del tejido cerebral al efecto de aceleración/desaceleración y fuerzas mecánicas rotacionales, que por diversos mecanismos conducen a la ruptura del axolema³⁷. El corte tensional del parénquima cerebral causa lesiones difusas de los axones y ruptura de pequeños vasos, así como hemorragias visibles en la TC, en la cápsula interna, sustancia blanca y corona radiante. Asimismo se presentan hipodensidades focales en sustancia blanca hemisférica, tronco cerebral y cuerpo calloso y/o hemorragias, desde petequiales en sustancia blanca subcortical hasta grandes hematomas, en el cuerpo calloso o profundidad de sustancia blanca.

Los antecedentes de esta entidad datan de los años veinte del siglo pasado con la descripción de la demencia pugilística, detectada en más de un 50% de una serie de exboxeadores profesionales, pero fue Strich³⁸ en 1956, quien describió el DAD. En la actualidad se reconoce como una de las formas más importantes de lesión traumática cerebral, incluso para algunos es la lesión difusa primaria más grave, y se asocia con el 35% de los fallecidos por TCE³³.

La evolución de los enfermos en EVP se muestra en la tabla 3. La mayoría se mantenían vivos en los tres primeros meses después de realizado el diagnóstico (33 pacientes), 30 continuaban en EVP para un 81.08%, con alta significación estadística y tres, lo que representa el 8.10%, habían pasado al EMC. Dolce y su grupo de trabajo³⁹ de los 333 casos estudiados en Italia, el 73% se mantenía vivo en este periodo, por su parte Giacino y sus colegas⁴⁰ publicaron una supervivencia de 57.6% para igual periodo. A los seis meses, 26 se mantenían con vida, 15 de ellos en EVP para un 40.54% del total de los casos y 11 en EMC. El número de vivos decreció progresivamente hasta los tres años, cierre de la investigación, que sólo había cuatro vivos. Esto se debe a que no se cuenta en Cuba con unidades especiales dedicadas al cuidado de enfermos en EVP y la mayoría fallecen por complicaciones que pueden evitarse y que son secundarias al paciente encamado.

Tabla 3. Evolución de los pacientes en estado vegetativo persistente.
Hospital Provincial "Saturnino Lora", 1994-2010.

Tiempo	Estado vegetativo persistente		Estado de mínima conciencia		Fallecidos	
	No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
A los 3 meses	30	81.08	3	8.10	4	10.81
A los 6 meses	15	40.54	11	29.72	11	29.72
Al año	9	24.32	0	0	28	76.67
A los 3 años	4	10.81	0	0	33	89.18

Como se ha referido, al EMC evolucionaron tres casos en los tres primeros meses para un 8.10% y 11 a los seis meses, para un 29.72%. Un estudio reciente presentado por Zhu, demostró que los nueve pacientes en EVP que evolucionaron al EMC lo hicieron en los dos primeros meses. (Zhu J. Visual activation network in minimally conscious state patients. Trabajo presentado en el Simposio de Alteraciones de la Conciencia. Congreso Nacional de Neurología. Cienfuegos, 16-18 de marzo de 2010). Resultados similares reportan Di y cols.⁴¹, de siete pacientes en EVP, los dos que evolucionaron al EMC lo hicieron en los tres primeros meses. Nosotros hemos estudiado pacientes con traumatismos craneoencefálicos que en su evolución hacia el EVP o el EMC⁴²⁻⁴⁹ presentaron resultados similares.

Impacto científico técnico

- Es un estudio longitudinal de 17 años, el mayor realizado en el país de seguimiento a pacientes que cumplían los criterios cubanos para el diagnóstico de muerte encefálica.
- Se demuestra por primera vez que es posible realizar el diagnóstico de muerte encefálica con el examen clínico sin necesidad de utilizar pruebas instrumentales de soporte diagnóstico, lo cual se comprobó con los hallazgos anatomopatológicos, esto además contribuyó a validar los criterios cubanos, lo cual no se había realizado anteriormente.
- Es el primer estudio en el país que presenta una casuística de seguimiento a pacientes en estado vegetativo persistente.
- Se demuestra por primera vez el valor de la Tomografía computarizada de cráneo en el diagnóstico del daño axonal difuso para el estado vegetativo persistente, aspecto importante en nuestro país donde son muy pocas las instituciones hospitalarias que cuentan con posibilidades de realizar Resonancia magnética, a diferencia de la Tomografía computarizada que está más ampliamente distribuida en toda la red hospitalaria del Ministerio de Salud Pública.

- Esta investigación ha generado la salida de dos libros, uno publicado y el otro en fase de edición, una tesis de especialista, una tesis de Maestría en Urgencias Médicas y una tesis de Doctorado en Ciencias Médicas, así como 48 publicaciones (34 internacionales en más de 15 países y 14 nacionales), se han impartido 13 cursos postgrados, sus resultados se han presentado en más de 50 eventos científicos a diferentes niveles y ha recibido múltiples reconocimientos como Premio Anual de la Salud a nivel provincial, Premio Relevante del Fórum de Ciencia y Técnica, Premio Nacional del Concurso Científico Técnico Juvenil de las Brigadas Técnicas Juveniles (BTJ) y Sellos Forjadores del Futuro de las BTJ.
- En el orden teórico contribuyó a enriquecer la caracterización de la muerte encefálica y del estado vegetativo persistente, al establecer importantes diferencias entre ambas entidades.
- Por primera vez se plantean elementos filogenéticos, anatómicos, fisiológicos y otros argumentos a favor del criterio de muerte encefálica como cese irreversible de las funciones de todo el encéfalo, lo cual no ha sido publicado anteriormente por otros autores.

Conclusiones

- Se demuestra que es posible realizar el diagnóstico de muerte encefálica a través del examen clínico sin necesidad de utilizar pruebas instrumentales de soporte diagnóstico, lo cual se comprobó en los hallazgos anatomopatológicos.
- Los pacientes en muerte encefálica evolucionan hacia la parada cardiaca en las próximas horas después del diagnóstico, mientras que los que están en estado vegetativo persistente evolucionan meses después, hacia la muerte o al estado de mínima conciencia.
- Se evidencian diferencias en los hallazgos anatomopatológicos; para la muerte encefálica hubo un franco predominio del cerebro de respirador y del edema cerebral difuso, mientras que para el estado vegetativo persistente predominaron la necrosis del tálamo y la necrosis laminar de la corteza.
- Se comprueba que el daño axonal difuso puede evidenciarse en la Tomografía computarizada de cráneo y es un signo imagenológico característico del estado vegetativo persistente, mientras que la hemorragia del tallo encefálico predomina en la muerte encefálica.
- Los pacientes en muerte encefálica se encuentran muertos y la pérdida de las funciones de todo el encéfalo se erige como el atributo esencial para identificar la muerte con fundamentaciones neurológicas.
- Los pacientes en estado vegetativo persistente se encuentran vivos al no cumplir criterios de muerte desde el punto de vista neurológico ni

cardiovascular, ellos entran en la categoría de enfermos crónicos no terminales.

Referencias Bibliográficas

1. Walker AE. Brain death-an american viewpoint. *Neurosurg Rev* 1989;12 Suppl1:259-264.
2. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé (memoire preliminaire). *Revue Neurologique (París)* 1959;101:3-15.
3. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of name. *Lancet* 1972;1:734-737.
4. Hodelín Tablada R. El neurocirujano ante el debate actual sobre la muerte encefálica. II Congreso Virtual de Neurocirugía. 6 noviembre - 6 de diciembre 2002. [artículo en línea]. <<http://www.neuroc.sld.cu/papers/Cmuerteencefalica.htm>> [consultado 12 de marzo de 2011].
5. Hodelín Tablada R. Argomenti a favore della morte encefálica come morte della persona. *Revista Belluno Medica (Italia)* 2005;XXXI(2):40-45.
6. Hodelín Tablada R. La muerte encefálica del ser humano. *Revista Bioetimed (Guatemala)* 2005(2):3-5.
7. Hodelín Tablada R. El consentimiento informado en la muerte encefálica. *Revista Bioetimed (Guatemala)* 2006(4):10-13.
8. Hodelín Tablada R. The clinical diagnosis of brain death. *East and Central African Journal of Surgery (Zimbabwe)* 2001;6(1):65-68.
9. Hodelín Tablada R. Muerte encefálica. En defensa del criterio de todo el encéfalo. *Cuadernos de Bioética (España)* 2001;44(1):82-93.
10. Hodelín Tablada R. Morte Encefálica. Novos aspectos na discussão. *Revista Cadernos de Bio-etica (Portugal)* 2001;XII(25):95-109.
11. Hodelín Tablada R, Zaldívar T, García del Barco D. IV World Conference on Bioethics: standing for to the defense of human dignity. *Biotecnología Aplicada* 2006;23(1):49-51.
12. Hodelín Tablada R. Estado vegetativo persistente. Alteraciones de conciencia. *Revista Derecho Genético (Perú)*. Editor: Dr. Enrique Varsi Raspigliosi, 2005. [artículo en línea]. <<http://comunidad.derecho.org/dergenetico/Investigaciones.html>> [consultado 11 de enero de 2011].
13. Hodelín Tablada R. Muerte encefálica vs muerte cerebral. En búsqueda de un consenso. Colección de Investigaciones en Bioética. Asociación Española de Bioética. Edición electrónica 2009. Director: Francisco Javier León Correa. [artículo en línea]. <www.aebioetica.org> [consultado 26 de mayo de 2010].
14. Hodelín Tablada R. Exégesis sobre el estado de mínima conciencia. *Revista BIOETIMED (Guatemala)* 2010(2):5-9.
15. Hodelín Tablada R, Machado C. Sobre la vigilia y el sueño. *Rev Neurol (España)* 2010;51(12):766-767.

16. Hodelín Tablada R, Fuentes Pelier D. Apuntes en la discusión sobre el consentimiento informado. *MEDISAN* 2011;15(3):290-292.
17. Hodelín Tablada R. Muerte encefálica. Un nuevo enfoque. *MEDISAN* 2011;15(2):280-283.
18. Siddal PJ, Yeziarki RD, Leesser JD. Pain following spinal cord injury: clinical features, prevalence and taxonomy. *IASP Newsletter* 2006;3:3-7.
19. Siddal PJ. The plasticity and complexity of the nociceptive system. In: McGrath PA. *Pain in children: nature, assessment and treatment*. New York: Guilford Press; 2007:88-110.
20. Ashwal S, Cranford R, Bernet JL, Celesia G, Coulter D, Eisenberg H, et al. Medical aspects of the persistent vegetative state. First of the two parts. *New Eng J Med* 1994;330(21):1499-1508.
21. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*, tomo III, Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, S.A; 2006: 661-669.
22. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Miyazaki S, Koyama S. Characterization and modification of brain activity with deep brain stimulation in patients in a persistent vegetative state: pain-related positive component of cerebral evoked potential. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;24(19):118-123.
23. Machado Curbelo C. *Brain death. A reappraisal*. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2007:71-199.
24. Machado Curbelo C, Portela Hernández L, García Roca MG, Pérez Nellar J, Scherle Matamoros CE. Batería neurofisiológica para la neuromonitorización del coma y el diagnóstico de la muerte encefálica. *Rev Cubana Med* 2009;48(2). [artículo en línea]. <http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol48_2_09/med06209.htm> [consultado 20 de julio de 2010].
25. Machado Curbelo C, Rodríguez R, Korein J. Will diffusion tensor imaging assess rewiring in PVS' brains? *Neurology India* 2007;55(1):452-456.
26. Machado Curbelo C, Korein J, Aubert E, Bosch J, Álvarez MA, Rodríguez R, et al. Recognizing a mother's voice in the persistent vegetative state. *Clinical EEG and Neuroscience* 2007;38(3):124-126.
27. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Miyazaki S, Koyama S. Characterization and modification of brain activity with deep brain stimulation in patients in a persistent vegetative state: pain-related positive component of cerebral evoked potential. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;24(19):118-123.
28. Rees G, Edwards S. Is pain in the brain? *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5(2):76-77
29. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1013-1020.
30. Schnakers C, Zasler ND. Pain assessment and management in disorder of consciousness. *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):620-626.
31. Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Mergam AN, De Val M, Majerus S, Laureys S, et al. Pain assessment in non-communicative patients. *Rev Med Liege* 2008;63(5):429-437.

32. Kassubek J. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long term postanoxic vegetative state. *J Neurol Sci* 2004;212:85-91.
33. Lagares A, Ramos A, Alday R, Ballenilla F, Pérez NA, Arrese I. Resonancia magnética en trauma craneal moderado y grave: estudio comparativo de hallazgos en TC y RM. Características relacionadas con la presencia y localización de lesión axonal difusa en RM. *Neurocirugía* 2006;17:105-118.
34. Colantonio A, Croxford R, Farooq S, Laporte A, Coyte PC. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury in a publicly insured population, 1992-2002. *J Trauma* 2009;66(1):179-183.
35. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 2008;63(5):823-829; discussion 829-831.
36. Barker-Collo SL, Wilde NJ, Feigin VL. Trends in head injury incidence in New Zealand: a hospital-based study from 1997/1998 to 2003/2004. *Neuroepidemiology* 2009;32(1):32-39.
37. Barker-Collo SL, Wilde NJ, Feigin VL. Trends in head injury incidence in New Zealand: a hospital-based study from 1997/1998 to 2003/2004. *Neuroepidemiology* 2009;32(1):32-39.
38. Cordero-Soriano J, Martínez Pérez-Balsa A, Vadillo-Olmo FJ, Armesto-Pérez V. Diagnóstico neurorradiológico del daño axonal difuso. *Rev Neurol (España)* 2006;42(5):310-311.
39. Dolce G, Quintieri M, Serra S, Lagani V, Pignolo L. Clinical signs and early prognosis in vegetative state: a decisional tree, data-mining study. *Brain Inj* 2008;22(7-8):617-623.
40. Laureys S, Giacino JT, Schiff ND, Schabus M, Owen AM. How should functional imaging of patients with disorders of consciousness contribute to their clinical rehabilitation needs? *Curr Opin Neurol* 2006;19(6):520-527.
41. Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, et.al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally and conscious states. *Neurology* 2007;68(12):895-899.
42. Hodelín Tablada R. Actualización en estado vegetativo persistente. Universidad Virtual de Salud. Sección de Supercursos, 2004. [artículo en línea]. <<http://bvs.sld.cu/sc/lecciones.html>> [consultado 22 de agosto de 2009].
43. Hodelín Tablada R. Pacientes en estado vegetativo persistente o estado de mínima conciencia secundarios a traumatismos craneoencefálicos, 2010 *MEDICIEGO* 2010;16(Supl. 1). [artículo en línea].< http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_supl1_10/pdf/t20.pdf. >[consultado 06 de marzo de 2011].
44. Hodelín Tablada R. Paráfrasis sobre el estado vegetativo persistente. *Revista Bioetimed (Guatemala)* 2005(6):1-3.
45. Hodelín Tablada R. Del estado vegetativo persistente al estado de mínima conciencia. Presentación de una casuística. *Revista de Ciencias Médicas*

de Cienfuegos ISSN:1727-897X MEDISUR 2010;8(1). [artículo en línea].<<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1130/5730>>[consultado 06 de marzo de 2011].

46. Hodelín Tablada R. Pacientes en estado vegetativo persistente ¿vivos o muertos? Reflexiones bioéticas actuales. Libro de ponencias presentadas al IV Congreso Mundial de Bioética. Palacios M, editor. Sociedad Internacional de Bioética. Gijón. España: Grafymak SLL; 2005:673-677.
47. Hodelín Tablada R. Vida en estado vegetativo persistente. En: Tealdi JC, editor. Diccionario Latinoamericano de Bioética. Red Latinoamericana de Bioética. UNESCO. Colombia: Editorial UNIBIBLOS-Universidad Nacional de Colombia; 2007:67-71.
48. Hodelín Tablada R. Muerte encefálica y estado vegetativo persistente. Controversias actuales. En: Acosta Sariago JR, editor. Bioética desde una perspectiva cubana, 3ra edición ampliada y revisada. Ciudad Habana: Centro Félix Varela, Ediciones Acuario; 2007:673-676.
49. Hodelín Tablada R. Estado vegetativo persistente. Paradigma de discusión actual sobre alteraciones de la conciencia. Rev Neurol (España) 2002;34(11):1066-1079.