

Propuesta de proyecto de investigación

Evaluar la eficacia y la seguridad de la tDCS asociada a musicoterapia
en pacientes con alteración de la conciencia, tras un traumatismo
craneoencefálico

3ª edición Máster Universitario en Neurorehabilitación
2021-2022

Módulo: Trabajo Final de Máster

Coordinador: Dr. Josep M. Tormos Muñoz

Tutor: Dr. Raúl Pelayo

Alumna: Mónica Teixeira da Graça

Fecha: 31 de mayo de 2022

Lista de siglas

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria
AC: Alteración de la conciencia
CRS-R: Escala de recuperación del coma revisada
EEG: Electroencefalografía
EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica
EMC: Estado de mínima conciencia
ERP: Potenciales relacionados con eventos
FC: Frecuencia cardíaca
FR: Frecuencia respiratoria
DCM: Disociación cognitivo-motora
DLPFC: Corteza dorsolateral prefrontal
DRS: *Disability Rating Scale*
DTI: Imágenes del tensor de difusión
FIM: Medida de independencia funcional
FOUR: Esquema completo de falta de respuesta
GABA: Ácido gamma-aminobutírico
GCS: Escala de coma de Glasgow
HD tDCS: *High definition transcranial direct current stimulation*
HSA: Hemorragia subaracnoidea
LCFS: *Level of Cognitive Scale*
MR: Mínima respuesta
MO: Momento cero
M1: Momento uno
M2: Momento dos
M3: Momento tres
M4: Momento cuatro
M5: Momento cinco
PA: Presión arterial
PH: Potencial hidrógeno
PIC: Monitorización de la presión intracraneal
ptiO₂: Monitorización de la presión tisular cerebral de oxígeno
SDT: Sonografía doppler transcraneal
SNC: Sistema nervioso central
SVSR: Síndrome de vigilia sin respuesta
TAC: Tomografía axial computarizada
TCE: Traumatismo craneoencefálico
tDCS: Estimulación transcraneal por corriente continua
TICS: Trastornos involuntarios compulsivos
TMS: Estimulación magnética transcraneal
UCI: Unidad de cuidados intensivos

Índice de contenidos

1	Titulo.....	6
2	Resumen	6
3	Introducción	7
3.1	Conciencia.....	7
4	Alteraciones de la Conciencia	7
4.1	Epidemiología	7
4.1.1	Incidencia y prevalencia	7
4.2	Etiología.....	7
4.3	Mecanismos fisiopatológicos	8
4.3.1	Alteraciones metabólicas	8
4.3.2	Alteraciones de neurotransmisores	8
4.3.3	Mecanismos inflamatorios	8
4.4	Pronóstico.....	8
5	Principales estrategias diagnósticas	9
5.1	Diagnóstico por imagen.....	9
5.2	Monitorización de la PIC, de la PtiO2 y SDT	9
5.3	Electrofisiología	10
5.4	Escalas de Valoración	10
6	Clasificación de los estados de alteración de la conciencia:.....	11
7	Tratamientos de rehabilitación más utilizados en situaciones de AC.....	13
7.1	Movilizaciones pasivas o activo-asistidas	13
7.2	Verticalización.....	13
7.3	Fisioterapia respiratoria	13
7.4	Hidroterapia	13
7.5	Estimulación Basal y Multisensorial.....	13
7.6	Musicoterapia	14
7.7	Tratamiento Farmacológico	14
7.8	Estimulación cerebral no invasiva e invasiva	14
7.8.1	Estimulación magnética transcraneal (TMS)	14
7.8.2	Ultrasonido focalizado de baja intensidad	15
7.8.3	Estimulación del nervio vago.....	15
7.8.4	Estimulación cerebral profunda	15
8	Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS).....	15
8.1	Antecedentes sobre tDCS	15
9	Objetivos.....	22
10	Hipótesis	22
11	Metodología	22

11.1	Descripción general del diseño del estudio.....	22
11.2	Plan de intervención	23
11.3	Participantes y reclutamiento	24
11.4	Tamaño de la muestra.....	24
11.5	Criterios de selección	24
11.6	Aleatorización	25
11.7	Enmascaramiento	25
11.8	Cuestiones ético-legales.....	25
12	<i>Variables</i>	26
13	<i>Intervención</i>	27
13.1	Grupo de intervención: Aplicación de la tDCS activa + musicoterapia	27
13.2	Grupo control: tDCS simulada + musicoterapia.....	28
13.3	Sesiones de musicoterapia	28
13.4	Monitorización del paciente durante las sesiones	29
13.5	Cronograma por paciente.....	29
13.6	Evaluación de los resultados	29
13.7	Criterios de suspensión de la participación en el estudio.....	30
13.8	Cronograma	30
13.9	Recursos necesarios	31
13.10	Estadística.....	31
13.11	Limitaciones del protocolo	32
14	<i>Resultados esperados y discusión</i>	33
15	<i>Valoración crítica y conclusiones del proceso de aprendizaje</i>	34
16	<i>Anexos</i>	41
16.1	Anexo I: Escala de Coma de Glasgow (GCS).....	41
16.2	Anexo II: Esquema completo de falta de respuesta (FOUR)	42
16.3	Anexo III: Escala de recuperación del coma revisada (CRS-R).....	43
16.4	Anexo IV: <i>Level of Cognitive Function Scale</i> – LCFS	44
16.5	Anexo V: Disability Rating Scale – DRS.....	47
16.6	Anexo VI: Medida de Independencia Funcional – FIM	49
16.7	ANEXO VII: Evolución motora y cognitiva tras una lesión cerebral grave.....	50
16.8	ANEXO VIII: Consentimiento Informado	51
16.9	Anexo IX: Neuroelectrics ® – Starstim 32	52
16.10	Anexo X: <i>Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness</i> - MATADOC	53

Índice de ilustraciones

Ilustración 1: Evolución motora y cognitiva tras una lesión cerebral grave.....	11
Ilustración 2: Grafica con total de publicaciones en los últimos 10 años en Pubmed:	16
Ilustración 3: tDCS convencional.....	18
Ilustración 4: HD-tDCS.....	18
Ilustración 5: Diagrama explicativo del plan de intervención	23
Ilustración 6: Colocación de los electrodos para la tDCS	28
Ilustración 7: Cronograma explicativo por paciente	29
Ilustración 8: Neuprene Headcap	52
Ilustración 9: Electrodo s	52

Índice de tablas

Tabla 1: Comparación de las características clínicas en los diferentes estados de alteración de la conciencia.....	12
<i>Tabla 1: Descripción general de los estudios de tDCS en pacientes con AC.</i>	<i>19</i>

1 Título

Ensayo clínico para evaluar la eficacia y la seguridad de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) asociada a musicoterapia en pacientes con alteración de la conciencia (AC) tras un traumatismo craneoencefálico (TCE).

2 Resumen

Antecedentes: La AC se refiere al deterioro grave de la capacidad de los pacientes para reconocer y percibir tanto sus propios estados internos como los estímulos ambientales que recibe y tener capacidad de actuar sobre ellos (1).

Con respecto al diagnóstico, hay un porcentaje de error desde un 15% hasta el 43% a la hora de categorizar estos pacientes. Referente al pronóstico, lo que se verifica muchas veces es que la evolución clínica, neurológica y, por consecuencia, capacidad funcional es inexacta y, en relación al tratamiento, existe una considerable ausencia de consenso terapéutico (2). Así, optimizar las herramientas de rehabilitación en pacientes con AC es un importante objetivo de las unidades de daño cerebral adquirido, sobre todo, por el aumento exponencial de la carga física, psicológica y económica que provoca a los pacientes y sus familias (3).

Objetivo: Demostrar que la tDCS puede ser útil para acelerar el proceso de evolución de pacientes con AC, después de haber sufrido una lesión cerebral traumática, asociado a sesiones de musicoterapia, durante 8 semanas de intervención.

Metodología: Se realizará un ensayo clínico prospectivo controlado con placebo, aleatorizado, triple ciego. Los pacientes se dividirán en el grupo SVSR o EMC, dependiendo de su diagnóstico inicial y posteriormente se asignará cada uno, de forma aleatoria, al grupo de intervención (tDCS activa + musicoterapia) o al grupo de control (tDCS simulada + musicoterapia).

El periodo de intervención en cada uno de los dos grupos tendrá una duración de 8 semanas: 3 días a la semana, en días alternos con sesiones de 20 minutos y la evaluación de los pacientes se realizará sobre todo a través de la escala CRS-R.

Resultados esperados: Se espera que los pacientes que completen el periodo programado de intervención con tDCS no presenten efectos secundarios graves (4,5).

Se intenta demostrar que la estimulación dirigida a la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) izquierda podrá provocar un aumento de la conectividad cerebral (6) y por eso se espera que el tratamiento realizado en el grupo de intervención muestre resultados positivos cuando comparados con el grupo de control, tras las 8 semanas de intervención (5,7), evaluado con la escala CRS-R. Además, se espera que los resultados obtenidos al final de la intervención se mantengan o incluso aumenten, aunque de forma discreta, cuando se realice el seguimiento (5).

Conclusión: Los pacientes con AC después de una lesión cerebral grave, presentan una importante discapacidad y necesidades de atenciones muy complejas. Las opciones terapéuticas son muy limitadas y los pacientes a menudo muestran poca mejoría funcional con el tiempo (8).

De este modo, la tDCS podrá ser una posibilidad para potenciar la mejora de estos pacientes a través de su efecto modulador de la plasticidad (9,10). Por su potencial, es importante seguir con la investigación científica para establecer protocolos estandarizados para estos pacientes.

3 Introducción

3.1 Conciencia

Altamente estudiada por la filosofía de la mente, en psicología, en ciencia cognitiva y en neurología. Debido a la dificultad de su definición, la han descrito de diversas formas: sintiencia, qualia, subjetividad, la habilidad de experimentar o de sentir, estado de conciencia, la experiencia de tener un “yo o un alma”. Aunque exista una gran dificultad para definir de forma exacta que es la conciencia, la mayoría de los filósofos están de acuerdo que existe un fenómeno latente a la intuición que tenemos de “ser conscientes del mundo y de nosotros mismos” (11).

Con respecto a la investigación en neurología se define conciencia como un estado fisiológico del sistema nervioso que se altera según el predominio temporal y espacial de sus operaciones neuronales y que posteriormente permiten generar conductas complejas y conscientes (pensamientos y conductas motoras) (12). Resulta de la activación de diferentes ciclos neuronales, constituidos por estructuras y redes específicas retroalimentadas por sus propias operaciones que permiten reconfigurar sus propios estados funcionales y todo el sistema (13). Los sistemas responsables por la conciencia son el sistema reticular activador ascendente, las redes talamocorticales y las redes cortico-corticales. Estos sistemas sostienen procesos cognitivos diferenciados, pero dependientes y básicos para la experiencia final de conciencia (13).

4 Alteraciones de la Conciencia

Según la evidencia disponible, los estados de AC son un reto neurológico en lo que respecta al diagnóstico, pronóstico y tratamiento a realizar. Se refiere al deterioro grave de la capacidad de los pacientes para reconocer y percibir tanto sus propios estados internos como los estímulos ambientales que recibe y tener capacidad de actuar sobre ellos (1).

Con respecto al diagnóstico, hay un porcentaje de error desde un 15% hasta el 43% a la hora de categorizar estos pacientes. Referente al pronóstico, lo que se verifica muchas veces es que la evolución clínica, neurológica y, por consecuencia, capacidad funcional es inexacta y, en relación al tratamiento, existe una considerable ausencia de consenso terapéutico (2).

4.1 Epidemiología

4.1.1 Incidencia y prevalencia

La gran mayoría de pacientes con AC, después de un período relativamente corto en una unidad de rehabilitación, son derivados a centros socio-sanitarios y posteriormente a residencias o a sus domicilios, lo que dificulta un control exacto de los datos (14).

Un estudio realizado por Fernando Vergara en 2019, hace referencia a que la incidencia de los estados de AC tras una lesión cerebral es de 2,6/10.000 habitantes al año y su prevalencia es de 2,0 a 5/100.000 habitantes (14).

4.2 Etiología

Cualquier acontecimiento que afecte de forma significativa los hemisferios cerebrales o las estructuras subcorticales puede provocar AC (15). Las causas más frecuentes son las lesiones estructurales que pueden resultar en TCE y lesiones tóxicas metabólicas, encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) global por paro cardíaco, tumores cerebrales, ictus tipo hemorrágico, hemorragia intracerebral, subdural, epidural y hemorragia subaracnoidea (HSA) (16).

Los TCE son la causa más frecuente de AC y resultan de una fuerza violenta que afecta la cabeza directa o indirectamente, siendo la principal causa de muerte y discapacidad entre los jóvenes en todo el mundo (17). Puede provocar AC a través de diferentes mecanismos: lesión axonal difusa en la unión de la sustancia gris y blanca cortico-subcortical; hematomas que provoquen distorsión del tronco encefálico; lesiones isquémicas debido a un aumento de la tensión intracraneal y disminución de la presión de perfusión cerebral (15).

4.3 Mecanismos fisiopatológicos

La AC es consecuencia de varios tipos de lesiones cerebrales que pueden suceder de forma aislada o en combinación (16):

4.3.1 Alteraciones metabólicas

La actividad óptima neuronal depende del equilibrio perfecto de mecanismos fisiológicos que establecen el flujo sanguíneo cerebral, el recurso de oxígeno, la función de la barrera hematoencefálica, el control hidroelectrolítico, el potencial hidrógeno (PH) y el metabolismo energético. Así, la disfunción cerebral puede ser desencadenada si tenemos alteraciones de la cantidad de oxígeno por hipotensión arterial, hipoxemia o toxicidad por monóxido de carbono; variaciones del metabolismo energético celular por disfunción mitocondrial o deficiencia de tiamina; alteraciones de la excitabilidad neuronal por afectación electrolítica o ácido-base; alteraciones en el volumen cerebral por edema intracelular (citotóxico) o extracelular (vasogénico) (18).

4.3.2 Alteraciones de neurotransmisores

Muchas veces, determinados fármacos provocan efectos adversos, como es el caso de las benzodiazepinas por su efecto antagonista de los receptores GABAérgicos, que provocan alteraciones en la síntesis, liberación, captación y eliminación de los neurotransmisores, con cambios de acetilcolina, monoaminas, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glutamato (18).

4.3.3 Mecanismos inflamatorios

Están relacionados con fenómenos infecciosos, postinfecciosos y paraneoplásicos, es decir, los cambios que ocurren en la barrera hematoencefálica determinan la llegada de mediadores al sistema nervioso central (SNC), produciendo, por consiguiente, la activación del sistema inmunitario y disfunción neuronal y/o glial. La expresión de los receptores *toll-like* a nivel encefálico, bien como la regulación neuroendócrina y autonómica del sistema inmunitario, también colaboran en las AC (18).

Estas lesiones pueden ser bihemisféricas difusas (19), lesiones bilaterales dentro del tronco encefálico rostral (20,21), lesiones del diencefalo bilateral con afectación unilateral del tronco del encéfalo o encefalopatías metabólicas o tóxicas que causan un mal funcionamiento generalizado del sistema corticotalámico y sus conexiones con los ganglios basales y límbicos (19).

4.4 Pronóstico

Es importante que se realice un pronóstico lo más correcto y exacto posible, ya que predicciones inexactas y demasiado pesimistas pueden contribuir para la decisión de retirada de tratamiento de soporte vital, siendo este factor una de las principales causas de muerte en pacientes inconscientes con lesión cerebral aguda (22).

Para disminuir errores en este campo fueron creadas varias pautas a seguir en los diferentes estados de la enfermedad. La mayoría de la evidencia centrada en la evolución y detección de indicadores de pronóstico de pacientes con AC definen dos grupos - favorable versus desfavorable: el tipo de lesión primaria (más favorable la causa traumática), las estructuras lesionadas (más desfavorable cuanto más profunda), el tiempo de evolución (más favorable en casos más agudos), las complicaciones asociadas a la edad del paciente (más favorable en edades jóvenes), el grado de conciencia inicial (más favorable en EMC), y los resultados de la exploración neurológica y pruebas de diagnóstico (16).

Los TCE pueden provocar lesiones heterogéneas y con varios focos de lesión en los hemisferios cerebrales y en el tronco encefálico, provocando una incertidumbre en el pronóstico agudo. Aparte de ello, es frecuente que algunos pacientes presenten una recuperación tardía donde en un principio presentaban mal pronóstico (16).

5 Principales estrategias diagnósticas

5.1 Diagnóstico por imagen

Las pruebas de diagnóstico por imagen son esenciales en la evaluación de la AC, siendo las principales las siguientes:

Tomografía axial computarizada (TAC): Es la prueba que más se utiliza una vez que es considerablemente accesible y permite una rápida adquisición de datos (16).

Resonancia magnética (RMN):

- Resonancia magnética convencional: En comparación con la TAC, este tipo de prueba aporta imágenes más claras del potencial de recuperación funcional de la persona, factor que ayudará al equipo médico y a la toma de decisiones sobre el soporte vital en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (16).
- Resonancia magnética funcional (RMNf): Evalúa los pequeños cambios de la relación de la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo, que ocurren durante la actividad cerebral. Puede ser utilizada con el objetivo de explorar la anatomía funcional del cerebro, evaluar el derrame u otras enfermedades, o conducir el tratamiento, evaluando las alteraciones a nivel funcional de regiones responsables por la sensorialidad, motricidad, cognición y procesos afectivos en cerebros normales y patológicos (23).

5.2 Monitorización de la PIC, de la PtiO₂ y SDT

Monitorización de la presión intracraneal (PIC): Mide y registra de forma continua, y durante al menos la primera semana, los valores de la presión dentro del cráneo, facilitando importante información clínica, como la existencia de un flujo sanguíneo cerebral por debajo de los valores requeridos, o la presencia de predictores que pueden conducir a isquemia cerebral o compromiso de las estructuras cerebrales (24).

Monitorización de la presión tisular cerebral de oxígeno (ptiO₂): Mide de forma directa la oxigenación cerebral, permitiendo detectar episodios de insuficiente aporte de oxígeno necesario para la actividad metabólica del cerebro. Permite corregir y prevenir de manera temprana posibles daños derivados de la falta de aporte de oxígeno (25).

Sonografía doppler transcraneal (SDT): Evalúa la velocidad del flujo sanguíneo en las principales arterias de la base del cráneo y de los principales afluentes sanguíneos del cerebro, aportando

información importante en el momento del diagnóstico de las alteraciones fisiopatológicas intracraneales en el paciente neurocrítico (24).

5.3 Electrofisiología

Como complementación a la neuroimagen, en la UCI se utilizan también técnicas electrofisiológicas con el objetivo de detectar redes cerebrales preservadas, apoyar el pronóstico y guiar la terapia (26). Registro de la actividad eléctrica cerebral en reposo (electroencefalografía - EEG); la señal eléctrica del cerebro en respuesta a la estimulación auditiva (potenciales relacionados con eventos - ERP); estimulación periférica eléctrica o táctil (potenciales evocados somatosensoriales) o estimulación eléctrica o magnética directa del cerebro (estimulación magnética transcraneal (TMS)) (19).

5.4 Escalas de Valoración

Las escalas más utilizadas en situaciones de AC son las siguientes:

Escala de Coma de Glasgow (GCS) (Anexo I): Es una escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia de una persona con traumatismo craneoencefálico de acuerdo con su compromiso neurológico (27). Su aplicación sistemática permite determinar un perfil clínico de la evolución del paciente (28).

Esquema completo de falta de respuesta (FOUR) (Anexo II): Presenta ventajas de predicción de la mortalidad intrahospitalaria y los resultados funcionales. Se basa en algunos de los parámetros de la escala de coma de Glasgow, eliminando la componente verbal y añadiendo el patrón respiratorio y reflejos de tronco (29).

Escala de recuperación del coma revisada (CRS-R) (Anexo III): Descrita como una herramienta confiable y estandarizada, fue desarrollada con el objetivo de detectar signos de conciencia sutiles y clínicamente importantes en estos pacientes (30), evaluando aspectos neurológicos que tienen relevancia para establecer el diagnóstico y pronóstico del estado de coma, SVSR y EMS lo que permite asignar al paciente una categoría diagnóstica más apropiada, monitorear la tasa de recuperación y evaluar la efectividad del tratamiento en esta población (31). Esta escala consta de 23 ítems que comprenden 6 subescalas que abordan funciones auditivas, visuales, motoras, oromotoras, de comunicación y de excitación.

La puntuación se basa en la presencia o ausencia de respuestas conductuales específicas a los estímulos sensoriales administrados de manera estandarizada. El ítem más bajo en cada subescala representa actividad reflexiva, mientras que los ítems más altos representan conductas mediadas cognitivamente (32).

Level of Cognitive Function Scale (LCFS) – Rancho de los amigos: (Anexo IV) Una de las primeras escalas desarrolladas para evaluar la función cognitiva en pacientes con AC, después de un TCE. Describe 10 niveles de funcionamiento cognitivo, detallando la relación del paciente con estímulos externos y su entorno, desde el coma hasta el comportamiento independiente (33).

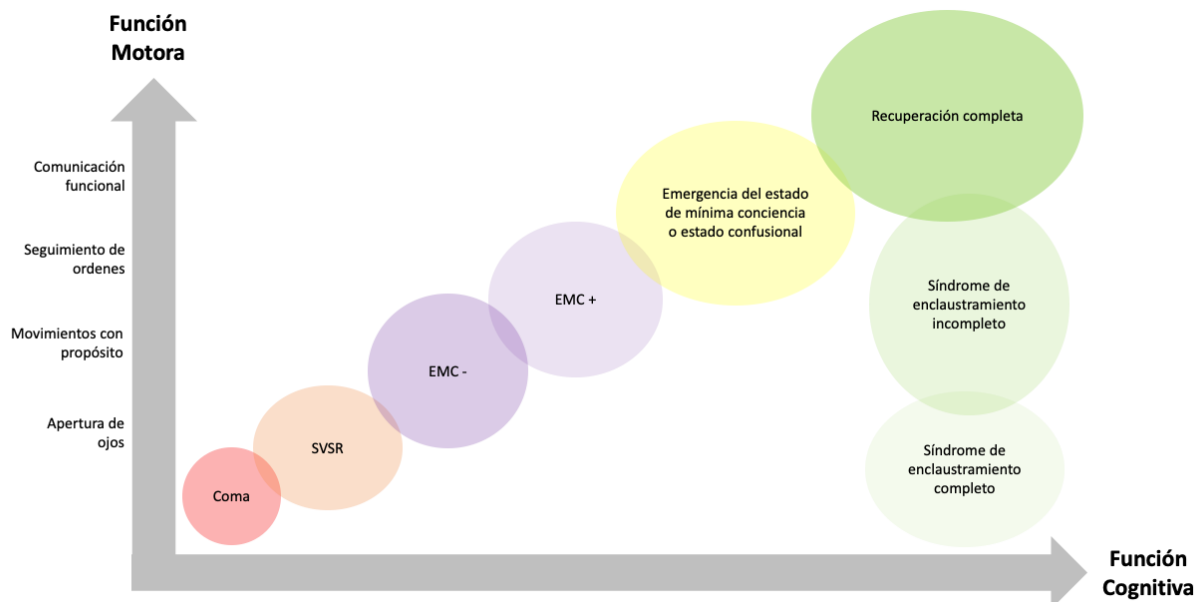
Disability Rating Scale (DRS) (Anexo V): Es una escala específica para evaluación del TCE moderado o grave y distingue 10 niveles de severidad de la discapacidad: ausencia de discapacidad, discapacidad leve, moderada, moderadamente severa, discapacidad severa, extremadamente severa, estado vegetativo, estado vegetativo extremo y muerte. Ha mostrado

ser sensible a pequeños cambios en el estado del paciente a lo largo del tiempo, lo que puede ser determinante para plantear objetivos en las sesiones de rehabilitación (33).

Medida de la independencia funcional (FIM) (Anexo VI): Valora áreas prioritarias como la discapacidad física y cognitiva de acuerdo con el nivel de asistencia necesario para realizar las ABVD. Permite planificar la rehabilitación e investigar y comparar la eficiencia y la eficacia de un tratamiento. Consiste de 18 actividades que se congregan en 13 ítems motores y 5 cognitivos (autocuidado, control de esfínteres, movilidad, locomoción, comunicación e interacción social) (34).

6 Clasificación de los estados de alteración de la conciencia:

Ilustración 1: Evolución motora y cognitiva tras una lesión cerebral grave



(Anexo VII)

Fuente: Imagen basada en Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. Nature Reviews Neurology [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/> (16).

Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. The Lancet Neurology. 2019 Jun;18(6):600–14 (9).

Tabla 1: Comparación de las características clínicas en los diferentes estados de alteración de la conciencia

Estados de conciencia: Características:	Coma	Síndrome de vigilia sin respuesta (SVSR)	Estado de mínima conciencia (EMC)	Emergencia de EMC	Síndrome de enclaustramiento
Conciencia	Ninguna	Ninguna	Parcial	Parcial	Total
Sueño-Vigilia	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Apertura Ocular	Ausente	Espontánea ante estimulación	Espontánea	Espontánea	Espontánea
Función auditiva	Ninguna	Susto; breve orientación al sonido	Localiza el sonido; sigue órdenes de manera inconsistente	Preservada	Preservada
Respuesta visual	Ninguna	Susto; breve orientación visual	Fijación visual sostenida; búsqueda visual sostenida	Reconocimiento de objetos	Preservada
Comunicación	Ninguna	Ninguna	No funcional; vocalización contingente	Funcional	Afónico; anátrico/ movimiento ocular vertical y parpadeo generalmente intactos
Función Motora	Solo respuestas reflejas y posturales	Posturas o retirada ante estímulos nocivos; movimiento ocasional sin propósito	Localiza estímulos nocivos; alcanza objetos; sostiene o toca objetos de una manera que se adapta al tamaño y a la forma; movimientos automáticos (ej. rascarse)	Utiliza adecuadamente dos objetos diferentes	Tetraplejía

Fuente: Datos de Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):349–53 (35).

7 Tratamientos de rehabilitación más utilizados en situaciones de AC

Para definir objetivos de forma correcta es muy importante conocer las características de los estados anteriormente descritos, y realizar una valoración completa del paciente. Así podremos plantear objetivos y definir un plan de tratamiento adecuado a sus necesidades (36).

Desde la perspectiva de la fisioterapia, de una manera general, los principales objetivos son la prevención de secuelas provocadas por la inmovilidad prolongada y la estimulación del nivel de alerta.

7.1 Movilizaciones pasivas o activo-asistidas

Es importante movilizar y flexibilizar las articulaciones desde el cuello, tronco y extremidades superiores e inferiores con el objetivo de evitar alteraciones crónicas en los tejidos, como el acortamiento de los ligamentos, el endurecimiento de las capsulas y el desarrollo de contracturas, lo que lleva a importantes limitaciones del rango de movimiento (37). Puede ser también necesario el uso de férulas para mantener el musculo en elongación y las articulaciones en posiciones funcionales (24).

7.2 Verticalización

Previene la atrofia muscular, contracturas, la pérdida de densidad mineral ósea, los problemas cutáneos, las infecciones urinarias y facilita el retorno vascular y linfático, la movilización de secreciones y favorece la capacidad respiratoria y cardiovascular. Además, aumenta el nivel de alerta una vez que estimula el sistema de activación reticular ascendente, ayuda a la estimulación vestibular y somática y favorece la exploración del entorno (37).

7.3 Fisioterapia respiratoria

El decúbito prolongado favorece la reducción del volumen y capacidad pulmonar y la asociación del déficit en el mecanismo de la tos y del movimiento ciliar, puede ocasionar un patrón respiratorio superficial, dificultando la eliminación de las secreciones y creando un medio propicio al desarrollo de infecciones (38) Así, tendremos como objetivos: mejorar la capacidad ventilatoria alveolar y la oxigenación, aumentar la limpieza mucociliar y mantener una buena movilidad toracoabdominal (39).

7.4 Hidroterapia

Se ha desarrollado mucho en los últimos años por el aporte de beneficios físicos y psicológicos en el tratamiento y rehabilitación de múltiples patologías, proporcionando al paciente una mayor estimulación somática y vestibular y ayuda a la flexibilización y a la normalización del tono muscular. A través de movilizaciones pasivas, de masaje, de movimientos de rotación, decoaptación y estiramientos, logramos desbloquear los segmentos corporales tensos y estirar y movilizar las fascias y cadenas musculares de forma completa (40).

7.5 Estimulación Basal y Multisensorial

Existen diferentes técnicas de estimulación que, de forma organizada y regulada, estimulan al paciente para que pueda procesar la información y que esto le permita una mayor conexión con su cuerpo y con el mundo. Este proceso conducirá a un mejor nivel de respuestas que llevaran a avances en su estado de conciencia (24).

- Estimulación Basal: Concepto desarrollado con el objetivo de apoyar, acompañar y facilitar el desarrollo integral de personas gravemente afectadas en que sus competencias de intercambio y de regulación se encuentran disminuidas o permanentemente discapacitadas

(41). Es una situación comunicativa, afectiva y social que da la oportunidad de construir una relación a través del contacto y el movimiento intentando que salga de la situación de aislamiento. Para ello, es fundamental crear condiciones y ofrecer opciones que le permitan al paciente desarrollar sus capacidades y posibilidades de movimiento para que pueda percibir su entorno inmediato (42).

- Estimulación Multisensorial: Salas *Snoezelen*: Durante años, los programas de estimulación sensorial eran lo más utilizado, basándose en el concepto de que un ambiente enriquecido beneficia a la plasticidad cerebral y mejora la recuperación tras una lesión cerebral (43). Tiene como objetivo proporcionar al paciente un conjunto de sensaciones y estímulos sensoriales específicos para potenciar la construcción de aprendizajes y comprender el mundo que le rodea (24). Las salas *snoezelen* son espacios que producen la sensación de bienestar a través de los estímulos sensoriales en un entorno específicamente diseñado. Tiene como principales objetivos estimular, de forma controlada, el desarrollo, mejorar la comunicación, generar experiencias que ayuden a los pacientes a dar significado a las sensaciones y modificar la conducta utilizando la estimulación sensorial (44).

7.6 Musicoterapia

Se ha presentado como potencial forma de estimular a estos pacientes, pudiendo constituir una posibilidad prometedora para mejorar su estado (16,43). En los últimos años se han publicado varios estudios sobre este tipo de intervención, mostrando sus potenciales beneficios en componentes comportamentales y cardiorrespiratorios y se ha verificado que escuchar música proporciona un estímulo auditivo superior ya que se cree que involucra áreas clave que sustentan la conciencia (45), bien como escuchar voces de familiares de miembros de la familia, aumenta la probabilidad de observar respuestas cerebrales y conductuales en pacientes con AC (46).

7.7 Tratamiento Farmacológico

Hasta la fecha, la terapia que más beneficios muestra es el tratamiento farmacológico mediante amantadina donde se ha podido verificar una recuperación funcional acelerada en pacientes en SVSR y EMC por etiología traumática entre las 4 y las 16 semanas después de la lesión (7,16). En las guías de práctica en pacientes con AC recomiendan la amantadina (100-200 mg dos veces al día), explicando que, cuando se administra durante un periodo de 4 semanas en pacientes entre los 16 y 65 años, con AC de origen traumático (dentro de la ventana de 4 y 16 semanas después de la lesión), probablemente acelera la recuperación funcional en las primeras etapas. Una recuperación más rápida, reduce la carga de la discapacidad, y disminuye los costes de estrés psicosocial en pacientes y cuidadores (47).

Además de los estudios realizados con amantadina, han sido realizados estudios con Zolpidem y Baclofeno Intratecal que sugieren una respuesta positiva, aunque transitoria, mejorando los ítems en la escala CRS-R y aumento de la actividad cerebral principalmente en regiones prefrontales (9).

7.8 Estimulación cerebral no invasiva e invasiva

7.8.1 Estimulación magnética transcraneal (TMS)

Es una técnica neurofisiológica que da la posibilidad de inducir, de manera segura y no invasiva, una corriente en el cerebro. Se fundamenta en los principios de despolarización de neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar las vías corticoespinales (48).

La TMS repetida, en comparación con la TMS de pulso único, puede influir en la plasticidad cerebral y en la organización cortical a través de alteraciones de la excitabilidad neuronal. Se ha utilizado la TMS repetida para inducir a una inhibición sostenida (a una frecuencia de alrededor de 1Hz) o activación (frecuencia de 5 a 20Hz) (9).

7.8.2 Ultrasonido focalizado de baja intensidad

Utiliza ondas sonoras de baja energía para excitar o inhibir la actividad cerebral. Comparando con la TMS, esta técnica, en teoría, es capaz de dirigirse directamente y estimular las estructuras cerebrales subcorticales y profundas, como el tálamo (9).

7.8.3 Estimulación del nervio vago

Esta técnica puede ser realizada de forma invasiva, a través de cirugía, o de forma no invasiva, a través de estimulación auricular transcutánea. Consiste en la colocación de una corriente térmica en el conducto auditivo externo que modifica la densidad de la endolinfa en el oído interno y, en consecuencia, altera la velocidad de disparo del nervio vestibular. Los estudios creen que esta técnica induce a respuestas compensatorias, a través de proyecciones basales del prosencéfalo, o del tronco del encéfalo, a través del tálamo central y el hipotálamo, en redes frontoparietales y estriadas distales (49).

Para la estimulación del nervio vago de forma invasiva, se implanta quirúrgicamente un estimulador del nervio vago, con una corriente de 1 a 2 mA. Sus mecanismos de estimulación son similares a la técnica no invasiva (9).

7.8.4 Estimulación cerebral profunda

Es una técnica neuroquirúrgica que implica el implante de un electrodo cerebral que envía corriente a un área específica del cerebro, aunque los mecanismos de esta técnica aún no se conocen por completo.

En pacientes con lesiones cerebrales graves, el objetivo principal es el tálamo central para inducir la excitación de la aferencia tálamo-cortical proyectada. Los electrodos suelen implantarse en los núcleos intralaminares, ya que esta región parece estar especialmente asociada a la recuperación en pacientes con trastornos de la conciencia (50) y por los mecanismos fisiopatológicos ligados a la lesión cerebral y a la pérdida celular en el tálamo central (9).

8 Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)

8.1 Antecedentes sobre tDCS

Es una técnica que permite la modulación de los mecanismos plásticos a través de la aplicación de dos electrodos de superficie (ánodo y cátodo), utilizando una corriente eléctrica directa de baja amplitud (0.5-2mA) (51).

La descripción de esta técnica será desarrollada en este trabajo ya que es el método sugerido para la propuesta de investigación, una vez que existe literatura en crecimiento que sugiere ser beneficiosa su aplicación en pacientes con AC (52).

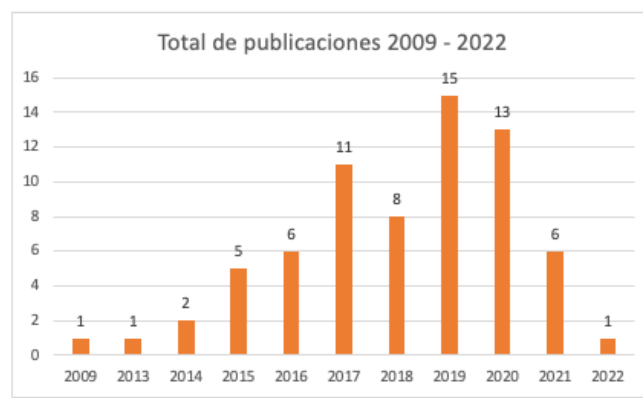
Hasta principios de la década de los años 90, los pacientes con AC fueron casi ignorados en la literatura científica. Sin embargo, el aumento de la supervivencia y la esperanza de vida prolongada de estos pacientes, ha generado un aumento de la incidencia y prevalencia de estos casos y, en consecuencia, mayor preocupación clínica y científica (30). Los pacientes con AC prolongada (al menos 4 semanas después de una lesión cerebral grave) (8) tienen una

discapacidad catastrófica y necesidades de atenciones muy complejas. Las opciones terapéuticas son muy limitadas y los pacientes a menudo muestran poca mejoría funcional con el tiempo. De hecho, las recomendaciones del *College of Physicians 2020*, no recomiendan la rehabilitación activa de estos pacientes, sino que recomiendan el manejo de la discapacidad, la terapia de mantenimiento y el control de la capacidad de la respuesta (8). Sin embargo, los estudios de neuroimagen han demostrado que un número significativo de pacientes en esta situación retienen un alto nivel de funcionamiento cognitivo, incluso la conciencia, pero simplemente no pueden mostrar esto con su comportamiento externo, una condición conocida como disociación cognitivo-motora (DCM). Por este motivo la tDCS puede ser beneficiosa en la rehabilitación no farmacológica para el tratamiento de pacientes con AC prolongada (10).

La estimulación cerebral no invasiva viene siendo desarrollada para estudiar las relaciones entre el cerebro y el comportamiento y tratar una variedad de problemas neurológicos y trastornos psiquiátricos. Se viene demostrando que es un tratamiento prometedor para una variedad de condiciones médicas y su aplicación sigue aumentando con la gran cantidad de estudios en curso (53). Estudios realizados en sujetos sanos proponen que la tDCS de la corteza prefrontal izquierda puede ser adecuada para mejorar el rendimiento cognitivo: la memoria fenológica, la memoria de trabajo, fluidez verbal para tareas más complejas, capacidad de aprendizaje implícito y razonamiento analógico (52,54). Con respecto a problemas neurológicos se han realizado ya varios estudios para la enfermedad de párkinson, distonías, trastornos involuntarios compulsivos (Tics), tartamudeo, tinnitus, espasticidad, epilepsia, afasia, función de la mano después de un ictus, demencia, y síndromes de dolor como la migraña y neuropatías (52,53,55).

Para que nos hagamos una idea del volumen de artículos publicados sobre este tema en la base de datos PubMed, he realizado una pesquisa con: “tDCS in patients with disorders of consciousness:

Ilustración 2: Grafica con total de publicaciones en los últimos 10 años en Pubmed:



Fuente:PubMed. Publications of the tDCS in patients with disorders of consciousness [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=tDCS+in+patients+with+disorders+of+consciousness> (56).

La tDCS es una técnica de estimulación cerebral no invasiva, segura, simple de aplicar y económica (10). Se trata de una corriente directa de baja amplitud (0,5 a 2 mA) que se aplica a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo con el objetivo de modular la actividad cerebral (51). Inicialmente se pensaba que la tDCS afectaba solo a las áreas corticales y esto

limitaría su aplicación en pacientes con AC, donde se sabe que las redes subcorticales y tálamo-corticales tienen un papel crucial (57). No obstante, ahora hay una creciente evidencia de estudios que prueban que esta estimulación también puede influir indirectamente en estructuras más profundas, cuando están conectadas funcionalmente a la región cortical en una función cognitiva relevante (10).

El efecto de estimulación está determinado por el sitio de estimulación, la intensidad de la corriente, la polaridad y el área total del electrodo, regulando la actividad de las redes neuronales espontáneas (5). A nivel neuronal, la tDCS regula la excitabilidad en la corteza cerebral, despolariza o hiperpolariza, a través de los cambios de polaridad del estímulo que resulta en cambios en el potencial de membrana en reposo. La estimulación anódica suele aumentar la excitabilidad de la corteza cerebral y la estimulación catódica reduce la excitabilidad de la corteza (58).

La aplicación de tDCS permite comprender mejor la fisiopatología de la AC o mejorar el nivel de conciencia, ya que es posible activar la red de conciencia (59). Además, cuando se aplica tDCS durante un tiempo suficiente, la función cortical puede alterarse más allá del período de estimulación (60).

Según estudios previos, la tDCS podría tener un efecto beneficioso modulador de la plasticidad (9,10). Así, este análisis se centrará en una revisión de la bibliografía de los últimos 5 años, intentado lograr un resumen de los recientes avances realizados en esta materia.

La revisión realizada por Aloï et al., 2021, destaca que la investigación realizada hasta la fecha sugiere que la tDCS puede conducir a mejoras clínicas a corto plazo en pacientes en EMC, especialmente cuando administrada en múltiples sesiones. Si, por una parte, estos resultados son prometedores, por otra parte, son muy inconsistentes debido, en parte, a los tamaños de muestra reducidos, metodologías heterogéneas entre los estudios (ejemplo: en términos de parámetros de aplicación de la estimulación, número reducido de sesiones, etc.) y medidas de resultado (desde escalas de comportamiento hasta registros electroencefalográficos) y limitaciones relacionadas con el reemplazo de electrodos y la heterogeneidad del daño cerebral inherente a la AC (10).

Además, argumentan que las evaluaciones electrofisiológicas y de neuroimagen pueden servir como biomarcadores más sensibles para identificar cambios después de la tDCS que aún no son evidentes en el comportamiento (10).

Conjuntamente, y dada la evidencia de que la estimulación cerebral en conjunto con la fisioterapia puede mejorar la rehabilitación motora, sugieren que los próximos estudios se centren en la integración de tDCS con los programas de rehabilitación convencionales desde la fase subaguda para determinar si existe alguna sinergia (10).

Un total de 16 estudios, disponibles, en los últimos 5 años, han investigado los efectos de la estimulación de tDCS en el nivel de conciencia de los pacientes con AC.

Seis de estos estudios analizaron los efectos de una única sesión (61–66) y los 10 estudios restantes lo hicieron con múltiples sesiones (3,5–7,67–72). La mayoría de los estudios utilizó un ensayo clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego con estimulación simulada, y un número pequeño usó diseños no cruzados aleatorizados (doble ciego con estimulación simulada) (3,70),

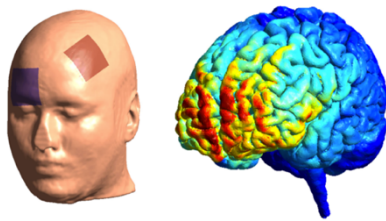
uno usó un ensayo clínico abierto con estimulación simulada (62) y otros tres realizaron ensayos clínicos abiertos sin estimulación simulada (69,71,72).

Todos los estudios utilizaron estimulación anódica como condición activa y la duración de la estimulación fue típicamente de alrededor de 20 minutos con amplitudes entre 1 y 2 mA. Los tamaños de muestra variaron entre 10 y 46 pacientes y incluyeron pacientes únicamente en EMC, o SVSR y EMC (tabla 1).

Áreas cerebrales objetivo:

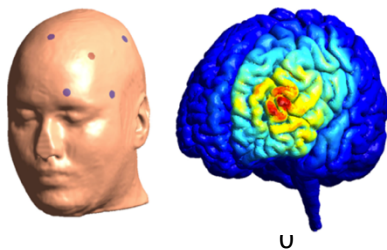
El área más comúnmente estimulada fue la DLPFC izquierda (3,5–7,61,62,64,65,68,70). Un pequeño número de estudios investigó otras áreas como la corteza motora (63,69) y la DLPFC derecha (64,70), la corteza parietal posterior (67) y áreas frontoparietales (73). Además, también se han realizado estudios aplicando un método más reciente de tDCS, conocido como tDCS de alta definición (HD-tDCS), sobre la precuña (área 7 de Brodmann) durante 14 días consecutivos (71,72).

Ilustración 3: tDCS convencional



tDCS dirigido a DLPFC izquierda:
Electrodo activo (ánodo) colocado sobre F3 y el electrodo de referencia (cátodo) sobre Fp2.

Ilustración 4: HD-tDCS



HD-ttDCS dirigido a DLPFC izquierda:
Electrodo activo (ánodo) sobre F3 y cuatro electrodos de referencia colocados en FPq, FZ, C3 y F7.



Fuente: Imagen modificada de Alois D, della Rocchetta AI, Ditchfield A, Coulborn S, Fernández-Espejo D. Therapeutic Use of Transcranial Direct Current Stimulation in the Rehabilitation of Prolonged Disorders of Consciousness. *Frontiers in Neurology*. 2021 Apr 7;12. (10).

Tras todos lo explicado anteriormente, entendemos que, para este tipo de pacientes, las opciones terapéuticas son muy limitadas y, a pesar de que los estudios realizados revelen resultados prometedores, también son muy inconsistentes y permanecen muchas dudas por contestar. Hasta la fecha se desconoce cual es el protocolo más eficaz para utilizar tDCS. No está claro como poder optimizar los parámetros de la TDCS para inducir efectos más grandes y duraderos, ni tampoco sabemos en que momento de la enfermedad hay que utilizarla, o cuales son las actividades de rehabilitación convencional con mayor potencialidad para complementar la tDCS, entre otras cuestiones que confirman la necesidad de seguir investigando sobre este tema.

Tabla 2: Descripción general de los estudios de tDCS en pacientes con AC.

Autores	Nº de participantes	Tipo de estudio	Parámetros de estimulación (intensidad, tamaño del electrodo, duración y nº de sesiones)	Resultados
Sesión única				
Bai et al., 2017 (61)	9 SVSR 7 EMC	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego con control simulado.	2 mA 25 cm2 20 min 1 sesión	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la excitabilidad cerebral global en las primeras ventanas de tiempo (0-100 y 100-200ms) para pacientes en EMC; - En pacientes con SVSR, aumento de la excitabilidad cerebral global en el 0-100ms, pero disminuyó en el intervalo de 300-400ms; - Cambios en la excitabilidad en dominios temporales y espaciales diferentes entre SVSR y EMC.
Bai et al., 2018 (62)	9 SVSR 8 EMC	Estudio cruzado con control simulado.	2 mA 25 cm2 20 min 1 sesión	<ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos en las puntuaciones de la escala CRS-R; - Pacientes en EMC: la coherencia frontoparietal aumentó significativamente en la banda theta y disminuyó en las bandas gamma; - Pacientes en SVSR: ningún cambio significativo.
Martens et al., 2019 (63)	4 SVSR 6 EMC	Estudio aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm2 20 min 1 sesión	<ul style="list-style-type: none"> - A nivel de grupo sin efectos en las puntuaciones de la escala CRS-R; - Dos pacientes respondieron a tDCS mostrando un nuevo signo de conciencia (persecución visual y localización de objetos).
Thibaut et al., 2019 (64)	5 SVSR 7 EMC 1 EMC+ 1 síndrome de enclaustramiento	Estudio piloto cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	1 mA 20 min. 8 electrodos 1 sesión	<ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos en las puntuaciones de la escala CRS-R; - 1 SVSR, 2 EMC y 1 EMCS mostraron una reducción de la espasticidad en los flexores de los dedos, aunque no se observó ningún efecto a nivel de grupo; - Mayor conectividad en la banda beta, mayor potencia relativa en la banda theta y mayor conectividad en los respondedores de la banda beta.
Carrière et al., 2020 (65)	13 EMC/ EMC+	Estudio piloto cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm2 20 min 1 sesión	<ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos en las puntuaciones de la escala CRS-R; - Mayor potencia relativa en la banda alfa (regiones centrales) y banda theta (regiones frontal y posterior); - Mayor conectividad (Información Mutua Simbólica Ponderada - wSMI) entre las regiones parietales izquierda y derecha y mayor conectividad (Índice de Desfase Ponderado wPLI) fronto-parietal, ambos en la banda alfa.

Martens et al., 2020 (73)	17 SVSR 23 EMC 6 EMC+	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	1 mA 3,14 cm ² 20 min 1 sesión	<ul style="list-style-type: none"> - Sin diferencias significativas en las puntuaciones de la escala CRS-R entre grupos de tDCS activa y simulada; - Aumento de la complejidad de EEG para bandas de baja frecuencia (1-8Hz);
Sesiones múltiples				
Estraneo et al., 2017 (5)	7 SVSR 6 EMC	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm ² 20 min 10 sesiones (5 activas + 5 simuladas)	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos pacientes en EMC, con poco tiempo desde el inicio de la lesión mostraron pequeños aumentos en la puntuación de la CRS-Total; - Se produjeron cambios en la EEG junto con una mejoría clínica.
Thibaut et al., 2017 (7)	16 EMC	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm ² 20 min 10 sesiones (5 activas + 5 simuladas)	<ul style="list-style-type: none"> - Las puntuaciones totales de CRS-R aumentaron en pacientes en EMC crónico; - Los efectos estuvieron presentes tanto al final de las sesiones de estimulación, como 1 semana después de la última estimulación.
Huang et al., 2017 (67)	33 EMC	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35cm ² 20 min 10 sesiones (5 activas + 5 simuladas)	<ul style="list-style-type: none"> - Las puntuaciones de la escala CRS-R aumentaron en 9 pacientes con EMC.
Zhang et al., 2017 (3)	Real tDCS: 5 SVSR 8 EMC Placebo: 6 SVSR 7 EMC	Estudio no cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm ² 20 min 20 sesiones (2X al día – 10 días)	<ul style="list-style-type: none"> - Las puntuaciones de la escala CRS-R aumentaron en los pacientes en EMC; - Aumento significativo en la amplitud de P300 (pero no en la latencia) en pacientes en EMC.
Martens et al., 2018 (68)	22 EMC	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm ² 20 min 40 sesiones (20 activas + 20 simuladas)	<ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos grupales en las puntuaciones de la escala CRS-R; - A nivel individual 6 pacientes mostraron nuevos signos de conciencia al final de las 20 sesiones, que no estaban presentes durante las sesiones placebo; - No hubo mejoras en el seguimiento realizado a los 12 meses.

Cavinato et al., 2019 (6)	12 SVSR 12 EMC	Estudio cruzado, aleatorizados, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm ² 20 min 20 sesiones (10 activas + 10 simuladas)	<ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos en las puntuaciones de la escala CRS; - Los pacientes en EMC mostraron un aumento en la puntuación WNSSP, en el poder y la coherencia en las bandas de EEG frontal y parietal; - Los pacientes en SVSR mostraron un aumento en la coherencia frontal en la banda delta, pero sin cambios en los espectros de potencia.
Straudi et al., 2019 (69)	10 EMC	Estudio piloto abierto, sin control simulado.	2 mA 16 cm ² 40 min 10 sesiones	<ul style="list-style-type: none"> - Las puntuaciones CRS-R aumentaron en 8 de 10 pacientes; - Aumento de la conectividad en las bandas alfa en la zona parietal después de 5 sesiones de estimulación.
Wu et al., 2019 (70)	9 SVSR 7 EMC	Estudio no cruzado, aleatorizado, doble ciego, con control simulado.	2 mA 35 cm ² 20 min 10 sesiones	<ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos en las puntuaciones de la escala CRS-R; - L-DLPFC tDCS condujo a una mayor excitabilidad del lóbulo frontal y varias regiones de la corteza; - R-DLPFC tDCS solo produjo activación en el lóbulo frontal derecho y no aumentaron las conexiones de región a región.
Guo et al., 2019 (71)	5 SVSR 6 EMC	Estudio piloto abierto sin control simulado.	2 mA 20 min 28 sesiones (2X al día – 14 días)	<ul style="list-style-type: none"> - Las puntuaciones en la escala CRS-R aumentaron en todos los pacientes en EMC y en 3 pacientes en SVSR; - El tratamiento HD-tDCS de larga duración puede mejorar la recuperación de la conciencia, mientras que no se observaron cambios de comportamiento en una sola sesión.
Zhang et al., 2020 (72)	15 SVSR 20 EMC	Estudio piloto abierto con control simulado.	2 mA 20 min 28 sesiones (2X al día – 14 días)	<ul style="list-style-type: none"> - La puntuación en la escala CRS-R aumentó en 11 pacientes en EMC y en 5 en SVSR; - Tendencia creciente en el procesamiento local y global de las bandas beta y gamma en redes cerebrales funcionales para los pacientes en EMC; - Aumento de la conectividad funcional local y en áreas más globales cerebrales.

9 Objetivos

Objetivo primario:

- Demostrar que la tDCS puede ser útil para acelerar el proceso de evolución de pacientes con AC, después de haber sufrido una lesión cerebral traumática, asociado a sesiones de musicoterapia, evaluada con la escala CRS-R.

Objetivos secundarios:

- Mostar la seguridad y tolerancia de la tDCS aplicada a pacientes con AC a lo largo de 8 semanas de intervención;
- Verificar si existe diferencia significativa entre los valores obtenidos de forma individual en la CRS-R inicial y final;
- Verificar si existe diferencia en la respuesta al tratamiento entre los pacientes en SVSR y EMC;
- Valorar si los cambios en las pruebas neurofisiológicas y de RMNf se correlacionan con cambios en la escala CRS-R;
- Caso existan diferencias del CRS-R inicial y final, evaluar si esos cambios se prolongan en el tiempo (después de 8 semanas de haber terminado la intervención).

10 Hipótesis

La tDCS puede acelerar la evolución, de forma segura, del estado de los pacientes con AC (SVSR y EMC) en pacientes que han sufrido un TCE, en conjunto con sesiones de musicoterapia.

11 Metodología

11.1 Descripción general del diseño del estudio

Se realizará un ensayo clínico prospectivo controlado con placebo, aleatorizado, triple ciego, donde se intentará verificar los beneficios de la aplicación de tDCS en pacientes con AC.

El estudio se llevará a cabo con los pacientes que ingresen en el Instituto Guttmann Badalona con AC, y diagnóstico de SVSR y EMC después de un TCE y que reciban tratamiento de musicoterapia dentro del protocolo rehabilitador.

Los pacientes serán asignados aleatoriamente al grupo de intervención (tDCS activa combinada con musicoterapia) o al grupo de control (tDCS simulada con musicoterapia) en una proporción de 1:1.

11.2 Plan de intervención

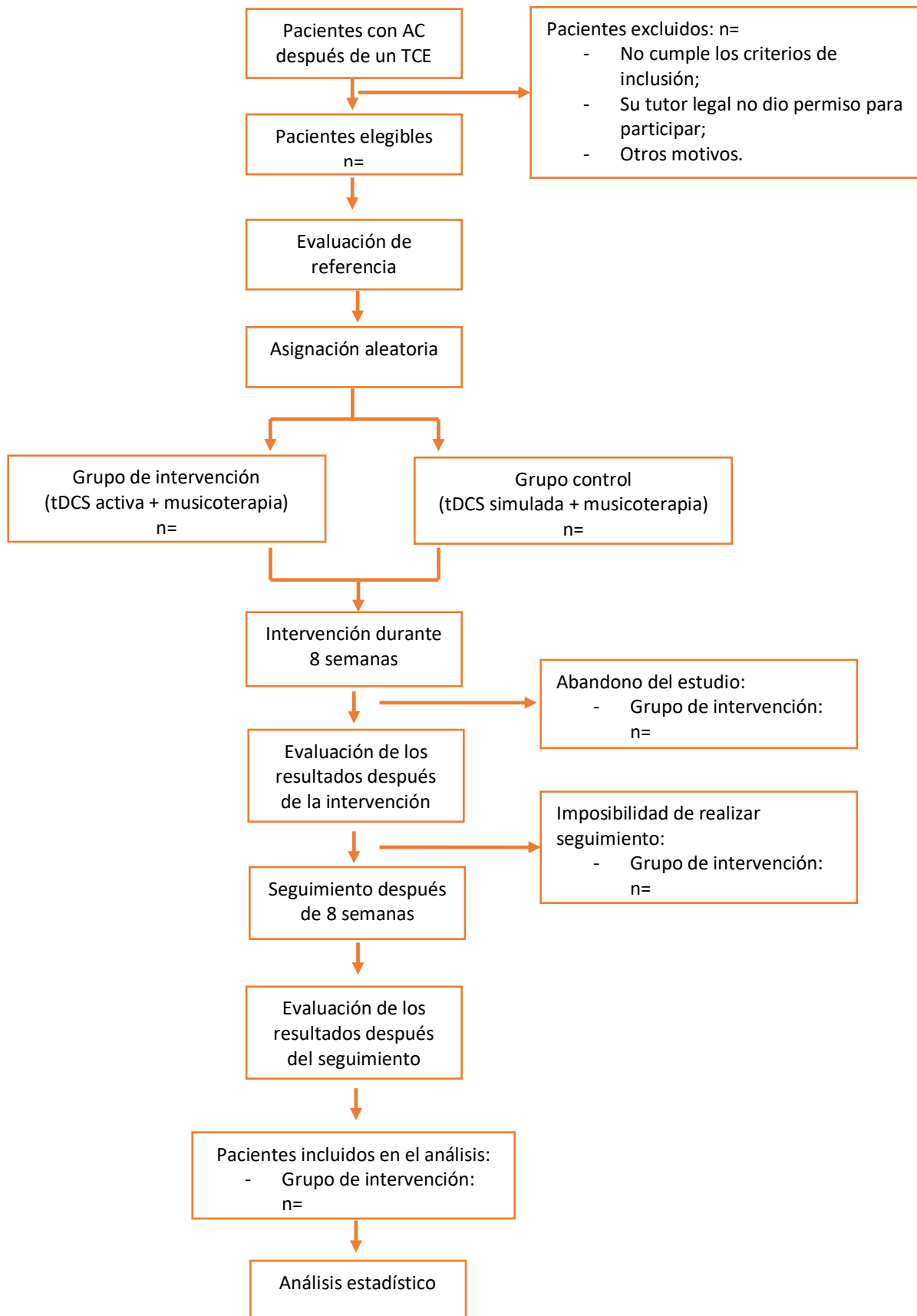


Ilustración 5: Diagrama explicativo del plan de intervención

11.3 Participantes y reclutamiento

Los pacientes serán reclutados en el Instituto Guttmann desde el 1 de febrero de 2023 al 30 de septiembre de 2025. Se informarán por escrito a las familias de los pacientes la posibilidad de participar en el estudio, explicándoles detalladamente en qué consiste.

Después de obtener el consentimiento informado (Anexo VIII) por parte del tutor legal, el paciente será valorado por un neurólogo especialista en AC, y todos los que cumplan con los criterios son elegibles para participar.

11.4 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue calculado por un estadístico a través del software GPower 3.1.0. De acuerdo con otros estudios similares de tratamiento con tDCS combinada con rehabilitación convencional, se verifica que probablemente habrá una mejora de los resultados en comparación con el grupo de controle. Considerando el tamaño del efecto que han logrado y para obtener una confianza del 95% y una potencia de un 80%, se estima que el tamaño de la muestra ha de ser de al menos 24 sujetos por grupo.

11.5 Criterios de selección

Criterios de inclusión para el estudio:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años;
- Diagnóstico de SVSR o EMC (Levels of Cognitive Functioning Scale: LCFS \leq 3)
- Etiología traumática (TCE hace por lo menos 4 semanas);
- Condición y signos vitales estables;
- Administración farmacológica estable (desde por lo menos dos semanas y sin cambios en la dosis a lo largo de la intervención);
- Libres de crisis epilépticas en los últimos 2 meses;
- Consentimiento informado firmado por la familia.

Criterios de exclusión para el estudio:

- Condiciones agudas como el coma;
- Enfermedad neurológica grave preexistente;
- Enfermedades sistémicas que condicionen el estado clínico o la respuesta del paciente;
- Incapacidad para respirar de forma autónoma;
- Inestabilidad hemodinámica;
- Enfermedades comórbidas (insuficiencia cardíaca, hepática o renal);
- Marcapasos;
- Neuroestimulador cerebral;
- Implantes de metales intracraneales (ejemplo: clips para aneurismas);
- Electrodo cerebrales/ subdurales u otros dispositivos eléctricos/ electromecánicos;
- Craneotomía abierta;
- Conocimiento de hipoacusia previa moderada-severa o presencia de signos fehacientes de hipoacusia moderada-severa;
- Otras condiciones médicas que puedan contraindicar la tDCS o el realizar las sesiones de musicoterapia.

11.6 Aleatorización

Los participantes se dividirán en el grupo “SVSR” o “EMC”, dependiendo de su diagnóstico antes de iniciar el estudio. Después, cada paciente será asignado de forma aleatoria al grupo de intervención o al grupo de control y este proceso será realizado por un estadístico que no participa directamente en el estudio:

- Grupo de intervención: tDCS activa + musicoterapia;
- Grupo control: tDCS simulada + musicoterapia.

11.7 Enmascaramiento

Debido a la implementación triple ciego de este estudio, una persona que no esté involucrada en el mismo, se encargará de implementar el método de enmascaramiento:

- Los números aleatorios generados por ordenador se colocarán en un sobre;
- Los pacientes reciben el sobre según el orden de su inclusión en el estudio y se les pedirá a sus familias que no lo abran y que se hagan acompañar del mismo en el momento de la sesión y que se lo presenten al investigador;
- El estimulador Starstim® systems y su software NIC2 permiten la generación automática de versiones falsas del protocolo y el ajuste de sus parámetros. Así, tendrá prestablecido como “tratamiento 1” y “tratamiento 2”, y el investigador que aplica la tDCS no sabe que tipo de estimulación representa 1 y 2 (ej. 1 estímulo activo y 2 estímulo simulado). Todo el sistema se puede ejecutar en modo especial protegido por contraseña, minimizando la información para el cegamiento definitivo del investigador;
- El médico que reclute a los pacientes será diferente del médico que evaluará la eficacia del tratamiento;
- La eficacia del tratamiento será evaluada por un médico que no conoce la agrupación;
- Los investigadores, y los estadísticos trabajarán por separado e independientemente;
- Para prevenir la tendencia subjetiva del estadístico, en la primera fase del análisis de datos, éste apenas sabrá que los pacientes se dividen en dos grupos, pero no sabrá cuál es el grupo de intervención;
- La musicoterapeuta se mantendrá “ciega” ante el estado de la estimulación.

11.8 Cuestiones ético-legales

Este estudio se llevará a cabo en conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y tendrá que ser aceptado por el comité ético del Instituto Guttmann antes de empezar el estudio.

Se garantizará la protección y la seguridad de los datos personales de cada paciente para asegurar el honor y la intimidad personal de los pacientes y sus familiares a través de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de 2018, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Se obtendrá el consentimiento informado del representante legal de todos los participantes del estudio tras explicarles de forma adecuada cuales los objetivos del estudio, métodos, beneficios, riesgos/ efectos adversos previsibles y todos los aspectos que sean pertinentes. Además, será informado de que la participación es voluntaria y que podrá retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a ningún tipo de represalia.

Si un familiar presenta su intencionalidad en abandonar el estudio y si éste está de acuerdo en expresar sus motivos, se registrarán con la finalidad de reducir al máximo posible bajas futuras por motivos similares.

12 Variables

Datos demográficos / escalas:

- Los datos descriptivos de cada paciente serán recopilados antes de realizar la aleatorización. Estos datos incluyen, edad, sexo, nivel educativo, tipo de lesión, tiempo de evolución; datos radiológicos (presencia de hemorragias y su localización, hemorragias subaracnoideas; lesión axonal difusa y su grado) y *Glasgow* inicial;
- También se recopilarán, en la primera sesión, los datos referentes a los signos vitales como la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), la temperatura corporal y la saturación de oxígeno;

Con respecto a la aplicación de escalas y pruebas habrá varios momentos definidos a lo largo de la intervención:

Momentos de aplicación de escalas/ pruebas	Descripción
Momento cero (M0)	La semana antes de empezar la intervención.
Momento uno (M1)	El primer día de la intervención, justo antes de empezar la tDCS.
Momento dos (M2)	El primer día de intervención, después de terminar la sesión de musicoterapia.
Momento tres (M3)	Al final de cada semana de intervención.
Momento cuatro (M4)	La semana después de terminar la intervención.
Momento cinco (M5)	Seguimiento que se realiza tras las 8 semanas de haber terminado la intervención.

- La escala CRS-R se pasará en los momentos M1; M2; M3 y M5;
- La escala FIM se pasará en los momentos M1; M2 y M3;
- La escala MATADOC se pasará en los momentos M1; M2 y M3;

Cuando tengamos que realizar evaluaciones, será importante que se hagan siempre el mismo día de la semana y a la misma hora para evitar una mayor variabilidad de la respuesta. Para garantizar el mejor estado de vigilia de los pacientes se podrán realizar las evaluaciones clínicas en la cama de los pacientes, por la mañana, después de los procedimientos de enfermería de rutina.

Pruebas de imagen:

- Se realizará una RMNf en los momentos M0 y M4

Se colocará a los participantes del estudio en posición supina en la camilla de la RMN de tal forma que se queden en una posición cómoda e inmóvil. Se minimizará el movimiento de su cabeza utilizando una cinta adhesiva de velcro, colocada transversalmente en la frente del paciente y fijada a la bobina de cráneo, permitiendo una mejor sujeción de la cabeza evitando los movimientos laterales de la misma.

Se realizará el Protocolo de Parámetros de Adquisición de la Imagen de Resonancia Magnética Funcional en Reposo, Estructural y Tensor de Difusión (DTI): las secuencias de RMN son la Loc 3P, T1 sagital estándar, un estudio funcional en reposo, un estudio 3D y un estudio de DTI.

Evaluación neurofisiológica:

- Se evaluará la respuesta de potencial evocado, para caracterizar el nivel de preservación cognitiva, a los 300 ms del estímulo (P300) (acústicos y táctiles) en los momentos M0; M4 y M5.

Para ello se utilizarán paradigmas acústicos y táctiles mediante el sistema Starstim® systems - Neurolectrics®:

1. Un gorro con 8 electrodos;
2. Un amplificador g.USBamp;
3. Auriculares/Vibradores;
4. Ordenador donde se almacenan los potenciales P300.

Tiene como objetivo valorar el potencial de comunicación a través de preguntas SÍ/NO. Se realizarán 4 test diferentes que corresponden a cuatro paradigmas distintos, valorando la respuesta de EEG a cuatro estímulos diferentes: auditivo, vibratorio (2 canales), vibratorio (3 canales) e imaginación motora. Una vez el paciente haya realizado los cuatro, estos se repetirán una vez más. En cualquier caso, la sesión no superará nunca los 60 min.

Evaluación EEG:

- Para evaluar la excitabilidad cortical, se realizará un EEG en los momentos M0; M4 y M5 (se registrará a partir de 20 electrodos, durante 15 minutos, en estado de reposo: sistema 10/20).

Por vía del sistema estimulador Starstim® systems - Neurolectrics®, se podrá recoger y visualizar información EEG de 24 bit a 500s/s, a través del software necesario para su visión espectrográfica. Se registrará a partir de 20 electrodos (sistema 10/20; FPZ, OZ, mastoides). Los electrodos tierra se colocarán en mastoides. La velocidad de muestreo será de 500Hz, utilizándose para el análisis de datos el sistema EEGlab (Matlab). Se aplicará un filtro de paso de señal de 50 Hz y un filtro de banda (0,1 – 30 Hz). Para el análisis espectral también se utilizará Matlab, expresándose los resultados por defecto como Power $10 \cdot \log_{10}$ (mV²/Hz).

De la misma forma que las escalas, las pruebas descritas se intentarán realizar a la misma hora del día en cada uno de los momentos.

13 Intervención

13.1 Grupo de intervención: Aplicación de la tDCS activa + musicoterapia

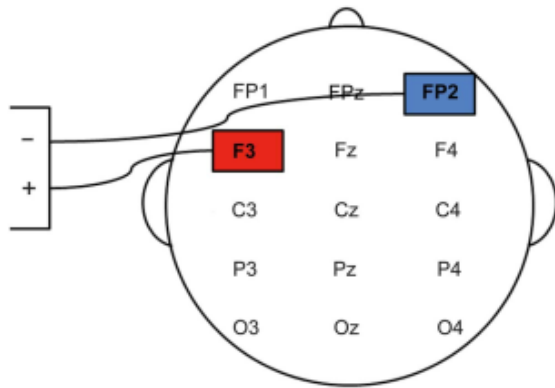
Será utilizada tDCS activa (Starstim®systems - Anexo IX) durante 20 minutos, justo antes de iniciar la sesión de musicoterapia.

Los electrodos (circulares: 25 cm²) con una esponja adecuada, serán empapados con solución salina y la impedancia será monitorizada a lo largo de toda la sesión (por debajo de 10 kΩ). El electrodo activo (ánodo) se localizará en la DLPF izquierdo (F3 – Sistema internacional 10/20) y el cátodo en el área supraorbicular derecho (FP2) (Ilustración 6).

La intensidad de la corriente continua será de 2 mA, con un período de aparición/ desaparición gradual de 15 segundos.

La tDCS se realizará 3 días a la semana en días alternos, y se prolongará durante 8 semanas, completando un total de 24 sesiones de tratamiento, a menos que el paciente salga de la fase de mínima respuesta ($MR - LCFS > 3$) antes de completar este período (cuando comprobado por 2 valoraciones consecutivas, con una semana de intervalo, ya que el estado de estos pacientes es muy fluctuante. En estos pacientes se mantendrían todas las valoraciones periódicas, aunque no se aplicara la estimulación.

Ilustración 6: Colocación de los electrodos para la tDCS



Fuente: Imagen de Thibaut A, Bruno M-A, Ledoux D, Demertzi A, Laureys S. tDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*. 2014 Apr 1;82(13):1112–8. (58)

13.2 Grupo control: tDCS simulada + musicoterapia

En la estimulación simulada, los electrodos serán colocados en las mismas posiciones anteriormente descritas. Sin embargo, la estimulación no se realiza, aunque incluye dos períodos de 60 segundos, al principio y al final de la estimulación simulada que imitan el artefacto somatosensorial de la tDCS real.

Con respecto a la sesión de musicoterapia, recibirá las sesiones igual que los pacientes asignados al grupo de intervención.

Se realizarán también 3 sesiones a la semana, en días alternos, durante 8 semanas, con un total de 24 sesiones.

13.3 Sesiones de musicoterapia

Los pacientes realizarán las sesiones de musicoterapia de acuerdo con el protocolo del centro: 3 sesiones semanales individualizadas, durante 30 minutos, mientras el paciente permanezca en MR ($LCFS \leq 3$).

Previamente al inicio de las sesiones de musicoterapia, se realizará una entrevista con la familia del paciente con el objetivo de entender cuales eran sus gustos e historia musical previa.

Se utilizará la escala Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness (MATADOC) (ANEXO X), que se basa principalmente en estímulos auditivos, ayudando a recopilar tanto información diagnóstica, como datos importantes para seguir con el tratamiento. Está compuesta por 14 ítems que abarca 5 dominios: la respuesta motora, la comunicación, excitación y capacidad de respuesta auditiva y visual.

Las sesiones están basadas en el modelo de la Neurologic Music Therapy reconocido por la World Federation of Nuerorehabilitation, donde se utilizan estímulos auditivos y musicales

(música en directo) con la posibilidad de manipular el volumen, el tono, el timbre, el ritmo, etc., intentado potenciar al máximo la calidad de las respuestas de los pacientes. Esto se consigue a través de la activación de las respuestas cerebrales que pueden estar preservadas inclusive en estados muy reducidos de conciencia o sin comprensión del lenguaje. El objetivo es aumentar el nivel de alerta para estimular respuestas evidentes de conciencia, favorecer la interacción con el entorno y aumentar la capacidad general de seguimiento de órdenes a través del uso de estímulos auditivos con familiaridad emocional para el paciente.

13.4 Monitorización del paciente durante las sesiones

Se recorrerá en todas las sesiones, cualquier posible efecto secundario: lesiones en la piel del cuero cabelludo, nistagmo, sudoración o empeoramiento de la escala CRS-R.

13.5 Cronograma por paciente

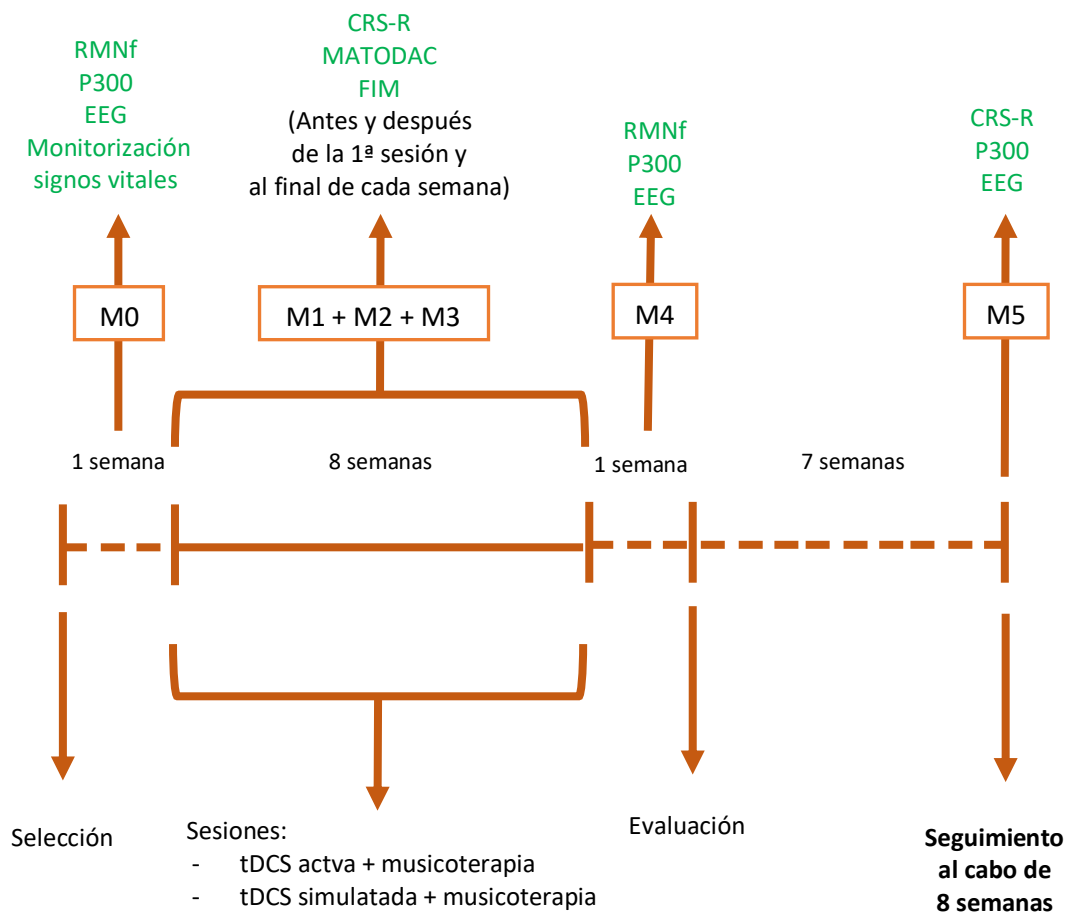


Ilustración 7: Cronograma explicativo por paciente

13.6 Evaluación de los resultados

De la misma forma que se evaluarán todos los pacientes antes de iniciar la intervención, el proceso se repetirá al final de la misma. Esta evaluación será realizada por un médico “ciego”, capacitado y experimentado en este tipo de pruebas.

- En M3 se aplicarán las escalas CRS-R, la MATADOC y FIM;
- En M4 se realizarán las pruebas de RMNf, los potenciales evocados (P300) y el EEG;

Seguimiento:

Después de realizada la intervención, lo ideal será que el paciente permanezca ingresado en el Instituto Guttmann para realizar el seguimiento tras 8 semanas de haber terminado la intervención, con el objetivo de comprobar la persistencia a largo plazo de posibles cambios clínicos.

Si es posible, desde que se termina la intervención con tDCS es importante que cada paciente mantenga sus rutinas habituales y su régimen de medicación original. Para un mejor control, en M5 se registrarán todos los datos relacionados con algún cambio en la medicación y terapias de rehabilitación realizadas durante las últimas 8 semanas.

En este momento (M5) se repetirán las escalas CRS-R, P300 y EEG.

13.7 Criterios de suspensión de la participación en el estudio

- Si se producen reacciones adversas graves o empeoramiento de la condición durante la aplicación de tDCS, se parará la prueba de inmediato, a tiempo de proteger el paciente;
- Si algún paciente desarrolla alguna condición clínica relevante (hipertermia, insuficiencia respiratoria, etc., durante el transcurso del protocolo, será excluido del estudio.
- Si el tutor legal informa que pretende que su familiar desista de participar en el estudio.

Se realizará un registro detallado del motivo que obligue a suspender la participación del paciente en el estudio.

13.8 Cronograma

Fases del estudio (1 de enero de 2023 a 31 de diciembre de 2025)	Personas involucradas	Pre-intervención	1 de febrero de 2023 a 30 de septiembre de 2025 (8 semanas de intervención por paciente)	Post-intervención
Reclutamiento	Equipo investigador	√		
Colecta de datos y evaluación inicial de los pacientes	Neurólogo	√		
Coordinación de los aspectos clínicos y de las pruebas: RMNf; P300 y EEG	Neurólogo	√		
Consentimiento Informado	Equipo investigador	√		
Valoración en un paciente inicial para la coordinación de todo el proceso	Equipo investigador	√		
Aleatorización	Estadístico	√		
Aplicación de la tDCS	Fisioterapeuta		√	
Realización de las sesiones de musicoterapia	Musicoterapeuta		√	

Evaluación de los resultados después de la intervención	Neurólogo			√
Coordinación de los aspectos clínicos y de las pruebas: RMNf; P300 y EEG	Neurólogo			√
Evaluación final del paciente (después de 8 semanas, tras haber terminado el tratamiento)	Neurólogo			√
Análisis de los datos	Estadístico			√
Evaluación y discusión de resultados	Estadístico + equipo investigador			√

13.9 Recursos necesarios

Para llevar adelante esta propuesta de investigación serán necesarios:

Recursos humanos:

- 2 Médicos (Neurólogo/Rehabilitador);
- Fisioterapeuta;
- Musicoterapeuta;
- Estadístico.

Recursos materiales:

- Sistema de estimulación Starstim® y su software;
- Programa para análisis de potenciales y EEG;
- Fungibles;
- Contratación de las RMNf (realización, análisis y traslado).

13.10 Estadística

- Todo el proceso de análisis será realizado por un estadístico a través del programa PSPP 1.4.0-2;
- Para que los pacientes participantes en el estudio sean considerados para el análisis estadístico, es necesario que acudan a un mínimo del 80% de las sesiones programadas;
- Se registrarán sus datos demográficos antes de empezar el estudio;
- A lo largo de las sesiones se recogerá toda la información en una hoja de cálculo de Excel con todos los datos descritos en el apartado “variables” anteriormente descritas.
- Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas de la muestra, a través del cálculo de la media, moda, mediana, extremos, frecuencias absolutas, etc., con la posibilidad de utilizar gráficos para mostrar esta información;
- Se compararán los cambios en la escala CRS-R (M1, M2, M3 y M5). Este análisis se hará de forma individual, entre los subgrupos (SVSR y EMC) y entre los dos grupos de intervención (tDCS real y tDCS simulada) - Test ANOVA de medidas repetidas;
- La variable respuesta (cambios en la escala CRS-R) se relacionará con diversas variables demográficas (edad, tiempo de lesión, etc.), farmacológicas, con los datos radiológicos y con el valor de *Glasgow* inicial - Correlaciones bivariadas o Chi cuadrado;

- Se hará la comparación entre los resultados de la escala MATADOC y FIM (M1 y M3) - T test o ANOVA de medidas repetidas;
- Se compararán los datos obtenidos en el EEG (M0; M4 y M5) - ANOVA de medidas repetidas;
- Se analizará la relación entre la coherencia de los resultados del EEG y los cambios en la discapacidad clínica evaluada por la CRS-R - Correlaciones bivariadas;
- Con el objetivo de responder a las hipótesis de este proyecto se utilizará un intervalo de confianza del 95% y por eso, el valor “p” se considera estadísticamente significativo con valores <0,05.

13.11 Limitaciones del protocolo

Los protocolos “pasivos”, al ser independientes de la colaboración del paciente, muestran significativamente menos limitaciones o malentendidos de comprensión de las instrucciones de la tarea por parte del paciente, pero por otra parte los pacientes con AC son incapaces de expresar qué sensaciones les provoca la aplicación de la tDCS. Así, nos basamos en los estudios realizados en sujetos sanos que han demostrado que no hay efectos adversos significativos tras su aplicación. Estos sujetos han relatado la presencia de hormigueo leve, picor, sensación de quemazón o incómodo en la zona de los electrodos y, muy poco frecuente, dolor de cabeza o mareo de forma transitoria.

Sin embargo, podremos identificar varias limitaciones que será importante intentar controlar. La mayoría de las limitaciones existentes están relacionadas con factores intrínsecos a los participantes del estudio ya que presentan fluctuaciones de comportamiento:

- El primer punto a considerar es la heterogeneidad implícita en este tipo de lesión, es decir, existe una gran variabilidad de afectación, aunque el diagnóstico sea el mismo;
- Suelen presentar complicaciones concomitantes múltiples, con una diversidad amplia de terapias y ajustes farmacológicos que podrán intervenir en los resultados;
- En muchos casos la barrera idiomática podrá ser un problema, pudiendo ser un factor de confusión.
- La principal escala utilizada para evaluar los cambios de los pacientes es la CRS-R, presentando adecuada confiabilidad y validez. Sin embargo, presenta limitaciones en el momento de la evaluación de determinados pacientes y tampoco podemos asegurar su sensibilidad a cambios discretos y fluctuantes en el tiempo. Así, para disminuir esta limitación, se espera que los resultados obtenidos en las evaluaciones radiológicas y neurofisiológicas nos permitan tener información más detallada.
- En el momento de aplicación de la escala CRS-R, existen varios factores que podrán condicionar los resultados, como el nivel de alerta y el nivel de fatiga que podrán ser resultado de las actividades/estimulación previa (realización de la higiene, logopedia, terapia ocupacional, presencia de familiares, etc.) Por ello, es importante que la escala sea aplicada siempre el mismo día a la misma hora, para evitar una mayor variabilidad de la respuesta.
- Hay también que considerar que, aunque en el Instituto Guttmann las sesiones de musicoterapia estén protocolizadas, su aplicación con cada paciente se hace de forma individualizada, de acuerdo con la cultura y gustos musicales de cada paciente, lo que le

confiere un carácter individualizado. Para intentar paliar este hecho, la musicoterapeuta no sabrá si los pacientes están recibiendo tDCS real o simulada.

- He decidido realizar el seguimiento al cabo de 8 semanas, ya que un seguimiento a más largo plazo podría ser de difícil ejecución. Muchos pacientes pertenecen a otras comunidades autónomas o incluso a otros países y las formas de valoración no están desarrolladas para que se apliquen de forma telemática. Además, numerosas veces el contacto se pierde ya que este perfil de pacientes suele necesitar un recurso asistencial, como son los centros socio sanitarios o residencias. Para mitigar esta limitación una opción podría ser aplicar el estudio a nivel multicéntrico, con muestras más grandes y con un programa de seguimiento a largo plazo para replicar y confirmar los efectos y resultados de la tDCS. Sin embargo, hay que considerar también que podría ser complicado debido al perfil de estos pacientes y a la inexistencia de centros con características similares al Instituto Guttmann.
- Con respecto a los posibles resultados que se podrán obtener, en muchos casos es difícil discernir si las mejoras observadas fueron causa de la intervención específica de tDCS o si se debe a la recuperación espontánea. Esta limitación será mitigada con el hecho de tener un grupo de control, con el cual podremos comparar si los cambios clínicos relevantes observados se deben al efecto a largo plazo de la tDCS.
- El presente protocolo propone la aplicación de la tDCS de una manera más discontinua, cuando comparada con la información publicada previamente. Sin embargo, esto nos permitiría tener la ventaja de asociarla a una terapia (sesiones de musicoterapia), de acuerdo con el funcionamiento del instituto Guttmann y intentar verificar la existencia de sinergia entre las dos terapias.

14 Resultados esperados y discusión

De acuerdo con los estudios revisados a lo largo de este trabajo, será de esperar que los pacientes que completen el período programado de intervención con tDCS no presenten efectos secundarios graves, como quemaduras en la piel, signos de dolor, malestar o epilepsia (4,5).

Son varios los artículos que muestran que la aplicación de la estimulación anódica dirigida a la DLPFC izquierda es más efectiva, mejorando de forma transitoria los signos de conciencia. Justifican que esta región tiene un papel importante en la integración del control motor y del comportamiento, y su participación en la toma de decisiones (3). Además, hacen hincapié en que la tDCS prefrontal influye en la coactivación en las partes frontales de la red de modo predeterminado, así como en la red fronto-parietal bilateral (58), vinculadas con la autoconciencia y la conciencia externa, respectivamente (74). Algunos autores lo explican por el aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral y una disminución en el tiempo medio de tránsito sanguíneo, lo que sugiere un mejor suministro de oxígeno a los tejidos (4).

Así, será de esperar que la tDCS aplicada en esta zona produjera un aumento de la conectividad entre el lóbulo frontal izquierdo (área estimulada directamente) y varias regiones de la corteza, como las cortezas frontal, central, parietal derechas y áreas posteriores no contiguas (en frecuencias delta 0,1-4 Hz; theta 4-8 Hz y alfa 8-13 Hz) (6).

En el presente proyecto de investigación se espera que el tratamiento realizado en el grupo de intervención (tDCS activa + musicoterapia) muestre resultados positivos cuando comparado con

el grupo de control (tDCS simulada + musicoterapia), tras las 8 semanas de intervención, evaluado con la escala CRS-R.

Numerosos autores vienen defendiendo que la aplicación de tDCS repetida podrá fortalecer el efecto de la estimulación, en vez de una sola sesión. Han identificado un mayor número de respondedores con un mayor número de sesiones y por consecuencia mayor duración del efecto. La información disponible refiere sobre todo cambios significativos de la función auditiva (parpadeo inmediatamente después del estímulo de ruido); posible mejora de la función visual (aumento de la capacidad de reconocimiento y localización de objetos); mejora de la memoria, mejora de respuesta motora automática, de la comunicación funcional y capacidad verbal, aunque con la posibilidad, dependiendo del nivel de afectación, de que permanezcan en el mismo estadio de AC (5,7).

Se espera que los cambios detectados con la evaluación clínica, neurofisiológica y de neuroimagen funcional (RMNf, P300 y EEG) permanezcan en el tiempo, cuando reevaluados 8 semanas tras haber terminado la intervención, mostrando mayor modulación de la neuroconectividad.

Hallazgos previos en pacientes con TCE informan de una disminución de la actividad lenta y aumento de la actividad más rápida en las áreas frontal y parietal después de la tDCS anódica y sugieren un efecto acumulativo de sesiones consecutivas de tDCS que puede regular la excitabilidad cortical (6).

La evidencia muestra que los cambios en la neuroplasticidad después de la aplicación de protocolos de estimulación cerebral no invasiva, no necesariamente aparecen inmediatamente después de la estimulación, sino que pueden surgir después de un tiempo. En algunos estudios, dichos cambios clínicos se observaron a partir de la 2ª - 4ª semanas después de la estimulación y persistió en los meses siguientes (5). Por esto, se espera que los resultados obtenidos al final de la intervención se mantengan o incluso mejoren, aunque de forma discreta.

Considerando los efectos positivos que se podrán observar junto con la ausencia de efectos adversos, se podrá evaluar la posibilidad de integrar la tDCS como una posible herramienta a ser implementada en entornos de rehabilitación para mejorar o acelerar la recuperación de pacientes con lesión cerebral grave. Además, es relativamente económica y de fácil utilización. Considerando que las opciones terapéuticas para este perfil de pacientes son aún muy limitadas y con baja efectividad, se podría considerar la tDCS como una posibilidad de tratamiento. Para que se considere añadir este tipo de técnica como una terapia más a realizar a estos pacientes, es necesario seguir con la investigación para construir protocolos claros y estandarizados, asegurando los mejores resultados.

Los estudios anteriormente realizados han demostrado resultados satisfactorios, pero poco consistentes, mostrando la necesidad de definir la mejor metodología a utilizar y la realización de controles a largo plazo. Por otra parte, varios autores fomentan la necesidad de seguir investigando esta técnica en conjunto con técnicas de rehabilitación convencional para verificar con cuáles existe mayor sinergia.

15 Valoración crítica y conclusiones del proceso de aprendizaje

Desde que soy fisioterapeuta, los pacientes con AC me generan cierto sentimiento de impotencia y mucha preocupación. Son pacientes que dependiendo del contexto sanitario en

que estén inseridos, son de alguna manera apartados del interés de los profesionales, una vez que se considera inexistente la posibilidad de lograr objetivos de rehabilitación funcional.

Numerosas veces nos limitamos a realizarles movilizaciones pasivas, sin aspiración a aportar algo más para su recuperación. Para los más “afortunados” hay centros sanitarios/ residencias que tienen disponibles servicios de estimulación basal, estimulación multisensorial y musicoterapia, pero lamentablemente el número es muy reducido.

Desafortunadamente, muchos de estos pacientes se mantienen en estados de AC por mucho tiempo y suelen presentar importantes secuelas. Así, he visto en la tDCS una posibilidad de ayudar a contribuir para la mejora de estos pacientes.

La estimulación cerebral no invasiva, más específicamente la tDCS, era un tema prácticamente desconocido para mí, lo que me ha hecho buscar muchos artículos. Tras el análisis de los últimos avances científicos, acredito en su potencial y, sobre todo, soy consciente de que es necesario seguir con la investigación en este campo.

En conclusión, este proyecto me ha ayudado a adquirir nuevos conocimientos y acreditar que esta terapia se podrá transformar en una posibilidad de respuesta a mis inquietudes con respecto a este perfil de pacientes.

Bibliografía

1. Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C, Gosseries O, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, et al. METABOLIC ACTIVITY IN EXTERNAL AND INTERNAL AWARENESS NETWORKS IN SEVERELY BRAIN-DAMAGED PATIENTS. *J Rehabil Med* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 30];44:487–94. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
2. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1994 Jun 2 [cited 2022 Jan 13];330(22):1572–9. Available from: <https://neurorhb.com/blog-dano-cerebral/estados-alterados-de-conciencia-diagnostico-pronostico-y-tratamiento/>
3. Zhang Y, Song W, Du J, Huo S, Shan G, Li R. Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Prolonged Disorders of Consciousness: Combined Behavioral and Event-Related Potential Evidence. *Frontiers in Neurology*. 2017 Nov 21;8.
4. Li S, Dong X, Sun W, Zhao N, Yu G, Shuai L. Effects of transcranial direct current stimulation on patients with disorders of consciousness after traumatic brain injury: study protocol for a randomized, double-blind controlled trial. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3680-1>
5. Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, Masotta O, Fiorenza S, Chirico G, et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017 Apr;375:464–70.
6. Cavinato M, Genna C, Formaggio E, Gregorio C, Storti SF, Manganotti P, et al. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*. 2019 Feb;130(2):231–8.
7. Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, Chatelle C, Gosseries O, Bruno MA, et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state. *Brain Injury*. 2017 Mar 21;31(4):466–74.
8. College of Physicians R. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines [Internet]. 2020. Available from: www.rcplondon.ac.uk
9. Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology*. 2019 Jun;18(6):600–14.
10. Aloi D, della Rocchetta AI, Ditchfield A, Coulborn S, Fernández-Espejo D. Therapeutic Use of Transcranial Direct Current Stimulation in the Rehabilitation of Prolonged Disorders of Consciousness. *Frontiers in Neurology*. 2021 Apr 7;12.
11. Díaz Soto M. La conciencia desde un punto de vista filosófico: cuestiones conceptuales. *Rev chil neuropsicol (En línea)* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 17];7–11. Available from: <http://www.neurociencia.cl/dinamicos/articulos/92.pdf>
12. Northoff G, Huang Z. How do the brain's time and space mediate consciousness and its different dimensions? Temporo-spatial theory of consciousness (TTC). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017 Sep 1;80:630–45.
13. León Domínguez U, León Carrión J. Modelo neurofuncional de la conciencia: bases neurofisiológicas y cognitivas. *Revista de Neurología*. 2019;69(04):159.
14. Vergara F. Trastornos prolongados de conciencia postinjuría cerebral aguda. *Rev Med Chile*. 2019;147:1621–5.

15. Alteraciones del estado de conciencia en la sala de emergencia. Archivos de Medicina Interna [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 15];35(3):85–92. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. Nature Reviews Neurology [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/>
17. Giacino JT, Trott CT. Rehabilitative Management of Patients With Disorders of Consciousness. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2004;19(3):254–65.
18. Bruno MA, Laureys S, Demertzi A. Coma and disorders of consciousness. Handbook of Clinical Neurology. 2013 Jan 1;118:205–13.
19. Jerome B. Posner CBSNDSJC. Plum and Posner’s Diagnosis and Treatment of Stupor and Coma. fifth edition. Oxford Univinersity Press, editor. New York; 2019.
20. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/126/7/1524/299341>
21. Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, Evrard HC, Laureys S, Edlow BL, et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. 2016.
22. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP, Austin MA, Callaway CW, Golan E, et al. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. Resuscitation. 2016 May 1;102:127–35.
23. Rosales F. MR. RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA EXPLORAR LA ACTIVIDAD CEREBRAL Y OBTENER UN MAPA DE SU CORTEZA. Revista chilena de radiología. 2003;9(2).
24. FEDACE (Federación Española de Daño Cerebral) [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: https://fedace.org/estados_alterados_conciencia
25. MONITORING OF TISSUE OXYGEN PRESSURE (Pt*O*₂) IN CEREBRAL HYPOXIA: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH [Internet]. Available from: www.osa.suite.dk
26. Comanducci A, Boly M, Claassen J, de Lucia M, Gibson RM, Juan E, et al. Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group. Clinical Neurophysiology. 2020 Nov;131(11):2736–65.
27. Escala de Coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación [Internet]. [cited 2022 Jan 6]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/escala-de-coma-de-glasgow>
28. F. Bermejo Pareja J. Porta-Etessam J. Díaz Guzmán P. Martínez-Martín. Más de cien escalas en neurología. Aula Médica Ediciones, editor. 2008.
29. Foo CC, Loan JJM, Brennan PM. The Relationship of the FOUR Score to Patient Outcome: A Systematic Review. Available from: www.opengrey.eu
30. Noé E, Olaya J, Navarro MD, Noguera P, Colomer C, García-Panach J, et al. Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study With the Spanish Version of the Coma Recovery Scale–Revised. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2012 Mar;93(3):428-433.e12.
31. Binder M, Górska U, Wójcik-Krzemień A, Gociewicz K. A validation of the Polish version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRSR). Brain Injury. 2018 Jan 28;32(2):242–6.

32. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility. 2004;
33. Laxe S, Capdevila Tomás E, Castaño Monsalvez B. Instrumentos de medida más frecuentemente empleados en la valoración del traumatismo craneoencefálico. *Rehabilitación*. 2014 Jul;48(3):175–81.
34. Martínez-Martín P, Fernández-Mayoralas G, Frades-Payo B, Rojo-Pérez F, Petidier R, Rodríguez-Rodríguez V, et al. Validación de la Escala de Independencia Funcional. *Gaceta Sanitaria*. 2009 Jan;23(1):49–54.
35. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):349–53.
36. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Feb 28;10(2):99–114.
37. Mesejo A, Pérez-Sancho E, Moreno E, Mesejo A. Correspondencia: CLINICAL CONSEQUENCES OF NEUROMUSCULAR IMPAIRMENTS IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *Nutr Hosp*. 2006;104–17.
38. Krasnoff J, Painter P. The Physiological Consequences of Bed Rest and Inactivity. *Advances in Renal Replacement Therapy*. 1999 Apr 1;6(2):124–32.
39. Clinical Resources - AARC [Internet]. [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.aarc.org/resources/clinical-resources/>
40. WABA.pro – Worldwide Aquatic Bodywork Association [Internet]. [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.waba.pro/>
41. Andreas Fröhlich. *La stimulation basale: Le Concept*. Edition SZH/SPC. 2000.
42. Asociación para el Desarrollo de Basale Stimulation® – Representante Oficial de Basale Stimulation nach Prof. Dr. Fröhlich® en España [Internet]. [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.basale-stimulation.es/>
43. Dienes Z, Lindeløv JK, Schnakers C, Magee WL, Harris B. Sensory Stimulation and Music Therapy Programs for Treating Disorders of Consciousness. *Frontiers in Psychology* | www.frontiersin.org [Internet]. 2016;1:297. Available from: www.frontiersin.org
44. Asociación Española Snoezelen - CONCEPTO SNOEZELEN [Internet]. [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://www.xn--isnaespaa-s6a.es/concepto-snoezelen/>
45. Soddu A, Vanhauzenhuysse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. 2010;
46. Barrett AB, Chennu S, Cruse D, Perrin F, Castro M, Tillmann B, et al. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. 2015; Available from: www.frontiersin.org
47. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):450–60.
48. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. 2008;
49. Mercante B, Deriu F, Id †, Rangon CM. *medicines Auricular Neuromodulation: The Emerging Concept beyond the Stimulation of Vagus and Trigeminal Nerves*. Available from: www.mdpi.com/journal/medicines
















50. Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, Kamau E, Kirsch M, Pickard JD, et al. Thalamic and Extrathalamic Mechanisms of Consciousness after Severe Brain Injury.
51. Truong DQ, Bikson M. Physics of Transcranial Direct Current Stimulation Devices and Their History. *The Journal of ECT*. 2018 Sep;34(3):137–43.
52. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*. 2014 Jan;85:909–17.
53. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007 Aug 15;9(1):527–65.
54. Aloï D, Jalali R, Tilsley P, Miall RC, Fernández-Espejo D. tDCS modulates effective connectivity during motor command following; a potential therapeutic target for disorders of consciousness. *Neuroimage*. 2022 Feb;247:118781.
55. Kang E, Kim D, Paik N. Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: A pilot study. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2012;44(4):346–50.
56. PubMed. Publications of the tDCS in patients with disorders of consciousness [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=tDCS+in+patients+with+disorders+of+consciousness>
57. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends in Neurosciences*. 2010 Jan;33(1):1–9.
58. Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, Demertzi A, Laureys S. tDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*. 2014 Apr 1;82(13):1112–8.
59. Naro A, Calabrò RS, Russo M, Leo A, Pollicino P, Quartarone A, et al. Can transcranial direct current stimulation be useful in differentiating unresponsive wakefulness syndrome from minimally conscious state patients? *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2015;33(2):159–76.
60. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*. 2003 Apr;114(4):589–95.
61. Bai Y, Xia X, Kang J, Yang Y, He J, Li X. TDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness. *NeuroImage: Clinical*. 2017;15:702–9.
62. Bai Y, Xia X, Wang Y, Guo Y, Yang Y, He J, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness. *International Journal of Neuroscience*. 2018 Jul 3;128(7):587–94.
63. Martens G, Fregni F, Carrière M, Barra A, Laureys S, Thibaut A. Single tDCS session of motor cortex in patients with disorders of consciousness: a pilot study. *Brain Injury*. 2019 Dec 6;33(13–14):1679–83.
64. Thibaut A, Piarulli A, Martens G, Chatelle C, Laureys S. Effect of multichannel transcranial direct current stimulation to reduce hypertonia in individuals with prolonged disorders of consciousness: A randomized controlled pilot study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019 Nov;62(6):418–25.
65. Carrière M, Mortaheb S, Raimondo F, Annen J, Barra A, Binda Fossati MC, et al. Neurophysiological Correlates of a Single Session of Prefrontal tDCS in Patients with

- Prolonged Disorders of Consciousness: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Study. *Brain Sciences*. 2020 Jul 21;10(7):469.
66. Martens G, Kroupi E, Bodien Y, Frasso G, Annen J, Cassol H, et al. Behavioral and electrophysiological effects of network-based frontoparietal tDCS in patients with severe brain injury: A randomized controlled trial. *NeuroImage: Clinical*. 2020;28:102426.
 67. Huang W, Wannez S, Fregni F, Hu X, Jing S, Martens G, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial. *Brain Stimulation*. 2017 May;10(3):718–20.
 68. Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, Fregni F, Martial C, Wannez S, et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state. *Brain Stimulation*. 2018 Sep;11(5):982–90.
 69. Straudi S, Bonsangue V, Mele S, Craighero L, Montis A, Fregni F, et al. Bilateral M1 anodal transcranial direct current stimulation in post traumatic chronic minimally conscious state: a pilot EEG-tDCS study. *Brain Injury*. 2019 Mar 21;33(4):490–5.
 70. Wu M, Yu Y, Luo L, Wu Y, Gao J, Ye X, et al. Efficiency of Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness: A Randomized Sham-Controlled Study. *Neural Plasticity*. 2019 Jun 11;2019:1–11.
 71. Guo Y, Bai Y, Xia X, Li J, Wang X, Dai Y, et al. Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*. 2019 Apr 30;13.
 72. Zhang R, Zhang L, Guo Y, Shi L, Gao J, Wang X, et al. Effects of High-Definition Transcranial Direct-Current Stimulation on Resting-State Functional Connectivity in Patients With Disorders of Consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020 Sep 23;14.
 73. Martens G, Kroupi E, Bodien Y, Frasso G, Annen J, Cassol H, et al. Behavioral and electrophysiological effects of network-based frontoparietal tDCS in patients with severe brain injury: A randomized controlled trial. *NeuroImage: Clinical*. 2020;28:102426.
 74. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, Boly M, et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011 Mar 1;23(3):570–8.
 75. Escala de Coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/escala-de-coma-de-glasgow>
 76. Neuroelectrics. Starstim 32 [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.neuroelectrics.com/solutions/starstim/32>
 77. Magee WL, Siegert RJ, Daveson BA, Lenton-Smith G, Taylor SM. Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness (MATADOC): Standardisation of the principal subscale to assess awareness in patients with disorders of consciousness. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2014 Jan 2;24(1):101–24.

16 Anexos

16.1 Anexo I: Escala de Coma de Glasgow (GCS)

La escala de coma de Glasgow (en Inglés Glasgow Coma Scale (GCS)), de aplicación neurológica, permite medir el nivel de conciencia de una persona. Utiliza tres parámetros: la **respuesta verbal**, la **respuesta ocular** y la **respuesta motora**. El puntaje más bajo es 3 puntos, mientras que el valor más alto es 15 puntos. La aplicación sistemática a intervalos regulares de esta escala permite obtener un perfil clínico de la evolución del paciente.

	4	3	2	1		
OCULAR	ESPONTÁNEA 	ORDEN VERBAL 	DOLOR 	NO RESPONDEN 		
VERBAL	5 ORIENTADO Y CONVERSANDO 	4 DESORIENTADO Y HABLANDO 	3 PALABRAS INAPROPIADAS 	2 SONIDOS INCOMPRESIBLES 	1 NINGUNA RESPUESTA 	
MOTORA	6 ORDEN VERBAL OBEDECE 	5 LOCALIZA EL DOLOR 	4 RETIRADA Y FLEXIÓN 	3 FLEXIÓN ANORMAL  <small>(rigidez de decorticación)</small>	2 EXTENSIÓN  <small>(rigidez de decerebración)</small>	1 NINGUNA RESPUESTA 

Fuente: Escala de Coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/escala-de-coma-de-glasgow> (75).

16.2 Anexo II: Esquema completo de falta de respuesta (FOUR)

Full Outline of UnResponsiveness Score

Glasgow Coma Scale

Eye response

- 4=eyelids open or opened, tracking, or blinking to command
- 3=eyelids open but not tracking
- 2=eyelids closed, but open to loud voice
- 1=eyelids closed, but open to pain
- 0=eyelids remain closed with pain

Motor response

- 4=thumbs-up, fist, or peace sign
- 3=localizing to pain
- 2=flexion response to pain
- 1=extension response to pain
- 0=no response to pain or generalized myoclonus status

Brainstem reflexes

- 4=pupil and corneal reflexes present
- 3=one pupil wide and fixed
- 2=pupil or corneal reflexes absent
- 1=pupil and corneal reflexes absent
- 0=absent pupil, corneal and cough reflex

Respiration

- 4=not intubated, regular breathing pattern
- 3=not intubated, Cheyne-Stokes breathing pattern
- 2=not intubated, irregular breathing
- 1=breathes above ventilator rate
- 0=breathes at ventilator rate or apnea

Eye opening

- 4=spontaneous
- 3=to speech
- 2=to pain
- 1=none

Best motor response

- 6=obeying commands
- 5=localizing to pain
- 4=withdrawal from pain
- 3=abnormal flexion response to pain
- 2=extension response to pain
- 1=none

Verbal response

- 5=orientated
- 4=confused
- 3=inappropriate words
- 2=incomprehensible sounds
- 1=none

FOUR, Full Outline of UnResponsiveness.

Fuente: Foo CC, Loan JJM, Brennan PM. The Relationship of the FOUR Score to Patient Outcome: A Systematic Review. Available from: www.opengrey.eu (29).

16.3 Anexo III: Escala de recuperación del coma revisada (CRS-R)

JFK COMA RECOVERY SCALE-REVISED Record Form									
Patient:	Date:								
AUDITORY FUNCTION SCALE									
4-Consistent Movement to Command*									
3-Reproducible Movement to Command*									
2-Localization to Sound									
1-Auditory Startle									
0-None									
VISUAL FUNCTION SCALE									
5-Object Recognition*									
4-Object Localization: Reaching*									
3-Visual Pursuit*									
2-Fixation*									
1-Visual Startle									
0-None									
MOTOR FUNCTION SCALE									
6-Functional Object Use†									
5-Automatic Motor Response*									
4-Object Manipulation*									
3-Localization to Noxious Stimulation*									
2-Flexion Withdrawal									
1-Abnormal Posturing									
0-None/Flaccid									
OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE									
3-Intelligible Verbalization*									
2-Vocalization/Oral Movement									
1-Oral Reflexive Movement									
0-None									
COMMUNICATION SCALE									
3-Oriented†									
2-Functional: Accurate†									
1-Non-Functional: Intentional*									
0-None									
AROUSAL SCALE									
3-Attention*									
2-Eye Opening w/o Stimulation									
1-Eye Opening with Stimulation									
0-Unarousable									
TOTAL SCORE									

Fuente: Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility. 2004 (32).

16.4 Anexo IV: *Level of Cognitive Function Scale* – LCFS

La escala de Rancho Los Amigos

La escala de Rancho Los Amigos da seguimiento a los pacientes a lo largo de su recuperación de una lesión cerebral traumática (Traumatic Brain Injury, TBI) y su salida del coma. Así como cada lesión cerebral es única, también lo es la tasa de recuperación. No se puede predecir la velocidad a la que un paciente de lesión cerebral pasará de un nivel al siguiente, o a qué nivel el paciente llegará a una fase de estancamiento, que es una estabilización temporal o permanente en el proceso de recuperación. Las siguientes son descripciones breves de cada nivel dentro de esta escala.

- **Nivel 1:** sin respuesta. Los pacientes parecen estar en un sueño profundo y no responden a voces, sonidos, luz o tacto (estímulos).
- **Nivel 2:** respuesta generalizada. Los pacientes se mueven, pero sin un propósito aparente. Es posible que el paciente abra los ojos, pero no se enfocará en nada en particular.
- **Nivel 3:** respuesta localizada. Los pacientes comienzan a mover los ojos y se enfocarán en personas u objetos específicos. Los pacientes pueden ser capaces de seguir instrucciones sencillas.
- **Nivel 4:** confusión y agitación. Los pacientes están muy confundidos sobre en dónde se encuentran y qué está sucediendo. No pueden cuidarse a sí mismos. Los pacientes pueden inquietarse, enojarse o ser verbalmente abusivos.
- **Nivel 5:** confundido e inapropiado, sin agitación. Los pacientes permanecen confundidos y sus conversaciones no tienen sentido, pero pueden seguir indicaciones simples. El paciente es capaz de realizar actividades de cuidado de sí mismo con ayuda. Su memoria se ve perjudicada y su verbalización frecuentemente es inapropiada. La ira ya no es un problema importante.
- **Nivel 6:** confundido y apropiado. El habla de los pacientes tiene sentido y son capaces de realizar tareas simples como comer y vestirse. Aprender cosas nuevas puede ser difícil.
- **Nivel 7:** automático y apropiado. Los pacientes pueden realizar todas las actividades de cuidado de sí mismos y usualmente son coherentes. Es posible que se les dificulte recordar sucesos recientes o resolver

La escala de Rancho Los Amigos

problemas de varios pasos.

- **Nivel 8:** intencional, apropiado (hay alguien en espera para ayudar). Se ocupa de tareas familiares y las completa de manera independiente por 1 hora en ambientes con distracciones. Es capaz de recordar e integrar sucesos pasados y recientes. Utiliza dispositivos de asistencia para la memoria para recordar la agenda diaria, hacer listas de "tareas" y registrar información importante. Inicia y lleva a cabo pasos para completar actividades familiares, personales, del hogar, comunitarias, laborales y recreativas.

Reconoce sus deficiencias y discapacidades cuando interfieren con la realización de una tarea, pero requiere que alguien esté ahí para ayudarlo si se deben tomar medidas correctivas apropiadas. Piensa sobre las consecuencias de una decisión o acción con ayuda mínima. Sobrestima o subestima capacidades. Reconoce las necesidades y los sentimientos de los demás y responde de manera apropiada con muy poca ayuda. Deprimido. Irritable. Poca tolerancia a la frustración/se enoja fácilmente. Discute. Egocéntrico. Es capaz de reconocer y admitir comportamiento de interacción social inapropiado mientras sucede y toma medidas correctivas con muy poca ayuda.

- **Nivel 9:** intencional, apropiado (hay alguien en espera para ayudar si lo solicita). Cambia de una tarea a otra de manera independiente y las completa con precisión por lo menos durante dos horas seguidas. Utiliza dispositivos de ayuda a la memoria para recordar la agenda diaria, hacer listas de "tareas" y registrar información importante. Inicia y lleva a cabo pasos para completar actividades familiares, personales, del hogar, laborales y recreativas. Está al tanto y reconoce sus deficiencias y discapacidades cuando éstas interfieren con la realización de una tarea. Es capaz de pensar en las consecuencias de sus decisiones o acciones con ayuda cuando se le solicita. Evalúa las capacidades de manera precisa, pero necesita que haya alguien que le ayude si necesita adaptarse a las exigencias de la tarea. Reconoce las necesidades y los sentimientos de los demás. Es posible que la depresión continúe. Es posible que se irrite fácilmente. Es posible que tenga poca tolerancia a la frustración.
- **Nivel 10:** intencional, apropiado (independiente modificado). Es capaz de manejar varias tareas al mismo tiempo en todos los ambientes, pero

La escala de Rancho Los Amigos

puede necesitar descansos periódicos. Es capaz de conseguir, crear y mantener sus propios dispositivos de ayuda para la memoria de manera independiente. Inicia y lleva a cabo los pasos de manera independiente para completar tareas familiares y desconocidas, del hogar, comunitarias, laborales y recreativas, pero es posible que necesite más tiempo de lo normal o estrategias de compensación para completarlas. Anticipa el impacto de los impedimentos y de las discapacidades en la capacidad para completar tareas de la vida diaria. Es capaz de pensar de manera independiente en las consecuencias de decisiones o acciones, pero es posible que necesite más tiempo de lo normal o estrategias de compensación para elegir la decisión o acción adecuada. Evalúa las capacidades de manera precisa y se ajusta de manera independiente a las exigencias de la tarea. Es capaz de reconocer las necesidades y los sentimientos de los demás y responder de manera automática de manera apropiada. Es posible que se presenten periodos regulares de depresión o irritabilidad y poca tolerancia a la frustración cuando esté enfermo, fatigado o bajo estrés emocional. El comportamiento de interacción social es apropiado de manera constante.

Fuente: Laxe S, Capdevila Tomás E, Castaño Monsalvez B. Instrumentos de medida más frecuentemente empleados en la valoración del traumatismo craneoencefálico. *Rehabilitación*. 2014 Jul;48(3):175–81 (33).

16.5 Anexo V: Disability Rating Scale – DRS

1.- ESTADO DE COCIENCIA, ALERTA Y RESPUESTA	
1a - Apertura Ocular	Espontáneamente (0 ptos.) ____ Al habla (1 pto.) ____ Al dolor (2 ptos.) ____ No (3 ptos.) ____
1b – Comunicación	Orientado (0 ptos.) ____ Confuso (1 pto.) ____ Inapropiado (2 ptos.) ____ Incomprensible (3 ptos.) ____ No (4 ptos.) ____
1c – Respuesta Motora	Obedece (0 ptos.) ____ Localizada (1 pto.) ____ Retira (2 ptos.) ____ Flexión (3 ptos.) ____ Extensión (4 ptos.) ____ Ninguna (5 ptos.) ____
2.- HABILIDAD COGNITIVA	
2a – Alimentación	Completa (0 ptos.) ____ Parcial (1 pto.) ____ Mínima (2 ptos.) ____ No (3 ptos.) ____
2b – Baño	Completa (0 ptos.) ____ Parcial (1 pto.) ____ Mínima (2 ptos.) ____ No (3 ptos.) ____
2c – Aseo	Completa (0 ptos.) ____ Parcial (1 pto.) ____ Mínima (2 ptos.) ____ No (3 ptos.) ____

3.- DEPENDENCIA / NIVEL DE FUNCIONALIDAD	Completa independientemente (0 ptos.) ____ Independientemente en ambiente especial (1 pto.) ____ Levemente Dependiente (2 ptos.) ____ Moderadamente Dependiente (3 ptos.) ____ Altamente Dependiente (4 ptos.) ____ Totalmente Dependiente (5 ptos.) ____
4.- ADAPTABILIDAD / PSICOSOCIAL EMPLERABILIDAD	Sin Restricciones (0 ptos.) ____ Trabajos Selectivos (1 pto.) ____ Taller Protegido (No competitivo) (2 ptos.) ____ No empleable (3 ptos.) ____

NIVELES DRS	NIVEL
0	No
1	Leve
2-3	Parcial
4-6	Moderado
7-11	Moderadamente Severo
12-16	Severo
17-21	Extremadamente Severo
22-24	Estado Vegetativo
25-29	Estado Vegetativo Extremo

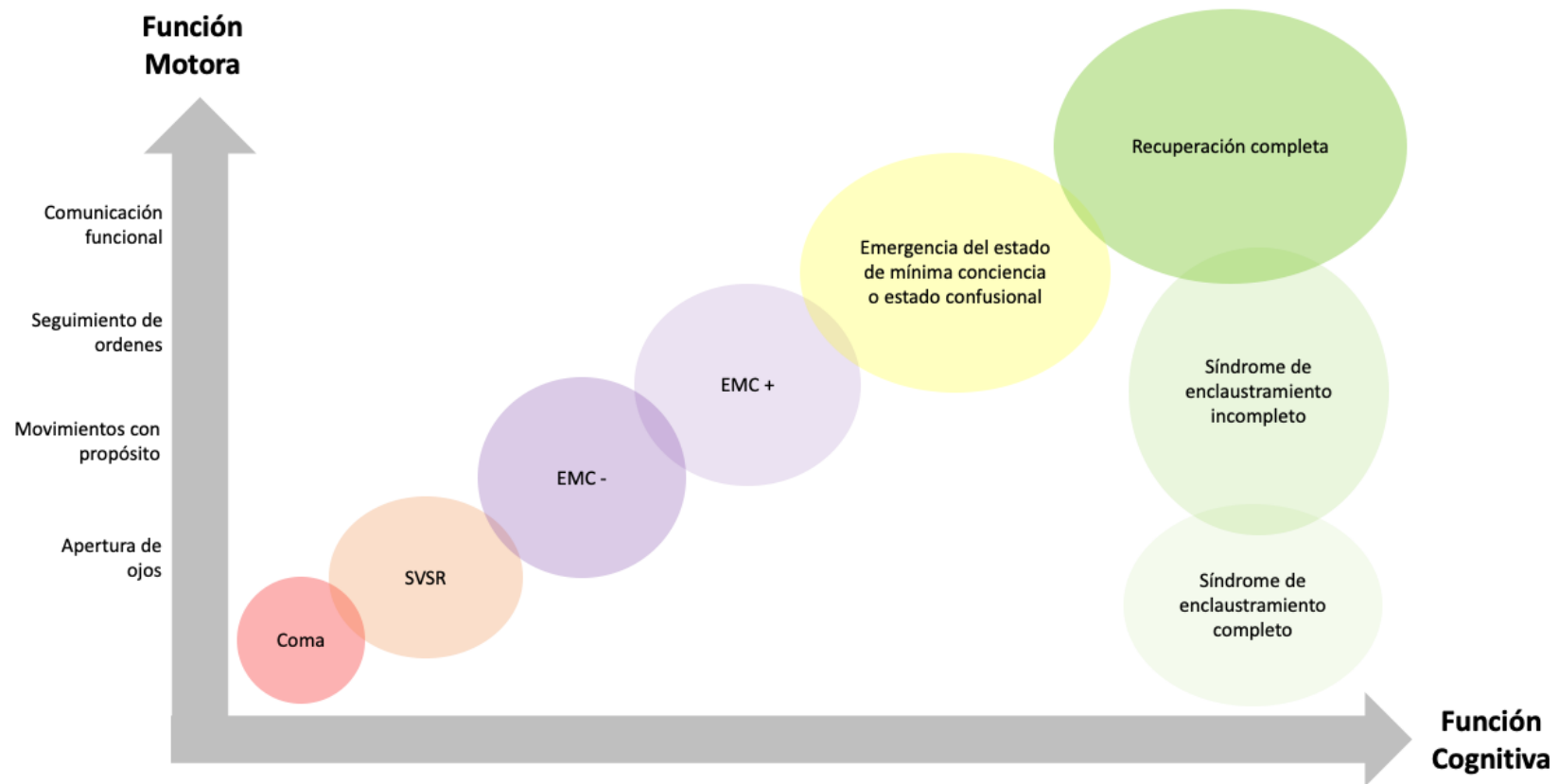
Fuente: Laxe S, Capdevila Tomás E, Castaño Monsalvez B. Instrumentos de medida más frecuentemente empleados en la valoración del traumatismo craneoencefálico. Rehabilitación. 2014 Jul;48(3):175-81 (33).

16.6 Anexo VI: Medida de Independencia Funcional – FIM

Actividades
<i>Cuidado personal</i> Asearse (lavarse, peinarse, afeitarse) Ducharse, bañarse Cortarse las uñas de los pies Vestirse, desvestirse Comer (cortar la comida e introducirla en la boca) Tomar medicación (recordar dosis y momento)
<i>Tareas domésticas</i> Hacer la compra (comprar comida, ropa...) Preparar la comida (desayuno, comida...) Limpiar la casa (barrer, fregar el suelo, fregar los platos...) Hacer la cama (cambiar las sábanas...) Lavar la ropa Administrar su propio dinero (pagar recibos, tratar con el banco...)
<i>Movilidad dentro de casa</i> Desplazarse por la casa Entrar o salir de la bañera Levantarse, acostarse Utilizar el teléfono (buscar un número y marcar) Quedarse solo/a por la noche
<i>Movilidad exterior</i> Salir de casa, salir a la calle Subir y bajar escaleras Utilizar el transporte público (autobús, metro, taxi...) Andar durante una hora seguida Ir al médico Hacer gestiones

Fuente: Martínez-Martín P, Fernández-Mayoralas G, Frades-Payo B, Rojo-Pérez F, Petidier R, Rodríguez-Rodríguez V, et al. Validación de la Escala de Independencia Funcional. Gaceta Sanitaria. 2009 Jan;23(1):49–54 (34).

16.7 ANEXO VII: Evolución motora y cognitiva tras una lesión cerebral grave



Fuente: Imagen basada en Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/> (16).

Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology*. 2019 Jun;18(6):600–14 (9).

16.8 ANEXO VIII: Consentimiento Informado

Yo, _____ con DNI _____,
representante legal de _____ con DNI _____,
entiendo y acepto que mi familiar participe en el estudio que pretende evaluar la eficacia y la seguridad de la tDCS aplicada a pacientes con alteración de la conciencia tras un traumatismo craneoencefálico.

Declaro que el equipo investigador, representado por _____, me ha explicado los objetivos del estudio, la metodología, los riesgos y efectos adversos previsibles y me ha respondido a todas las dudas y cuestiones que he tenido.

Además, sé que la participación de mi familiar es libre y que en cualquier momento puedo decidir que abandone el estudio, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para él.

Conjuntamente me ha sido garantizada la protección y la seguridad de los datos personales de mi familiar a través de la Ley Orgánica 3/2018, 5 de diciembre de 2018, de protección de datos personales.

De esta forma, acepto que el grupo investigador le realice a mi familiar, las pruebas necesarias mencionadas en la metodología del estudio.

Entiendo que la participación en este estudio es de carácter altruista, sin beneficios personales y que tampoco nos supone ningún coste por participar.

Me ha sido dada una copia de este consentimiento.

Así, como tutor legal de _____, firmo este consentimiento, manifestando mi permiso para la realización del estudio anteriormente descrito.

Tutor legal

Investigador

Barcelona, ____ del mes de _____ del año ____.

Si desea alguna información adicional, podrá contactar el equipo investigador del estudio.

16.9 Anexo IX: Neuroelectrics® – Starstim 32

Ilustración 8: Neuprene Headcap



Ilustración 9: Electrodo



Fuente: Neuroelectrics. Starstim 32 [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.neuroelectrics.com/solutions/starstim/32> (76).

16.10 Anexo X: Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness - MATADOC

Essential Categories Principal Subscale			
1. Responses to Visual Stimuli			
Specify stimuli including distance of stimulus from patient:		No tracking/turning towards visual stimuli	0
	Specify L/R/ML	Inconsistent eye movement/head movement towards instrument/assessor	1
	Specify L/R/ML	Consistently follows movement of instrument/assessor with eyes	2
		Can focus alternatively on >1 visual stimulus	3
Comments:			
2. Responses to Auditory Stimuli			
Specify stimuli including distance of stimulus from patient, volume and pitch:		No localising to auditory stimuli	0
	Specify L/R/ML	Inconsistent eye/head movement/turning towards auditory stimuli	1
	Specify L/R/ML	Consistently localizes to auditory stimuli	2
		Can focus alternatively on >1 auditory stimulus	3
Comments:			
Stimuli presented in visual field?: Yes / No			
3. Awareness of Musical Stimuli			
		No observed response	0
		Activity unrelated to musical stimuli	1
		Responses inconsistently related to musical stimuli	2
		Responded for duration of music only	3
		Showed inconsistent interactive responses within musical exchange	4
		Showed consistent interactive responses within musical exchange	5
Comments:			
5. Arousal			
Specify preceding stimulus:		Showed no arousal	0
		Arousal demonstrated for < 50% of session	1
		Arousal demonstrated between 50-90% of session	2
		Aroused throughout session	3
Comments:			

Fuente: Magee WL, Siegert RJ, Daveson BA, Lenton-Smith G, Taylor SM. Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness (MATADOC): Standardisation of the principal subscale to assess awareness in patients with disorders of consciousness. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2014 Jan 2;24(1):101–24 (77).