



**Centro de Neurociencias de Cuba**

**Tesina del Diplomado en Neurociencias**

**Título:**

Conectividad funcional y EEG cuantitativo en pacientes con Estado vegetativo que reciben un programa de rehabilitación neurológica.

**Autor:**

Dr. Eduardo Dunn García

**Tutor:**

Dr. C. Jorge Luis González Roig

**Asesor:**

Dra. Yuneisys Coronados Valladares

**Fecha:** La Habana, 2018

**Centro de Neurociencias de Cuba**

**Introducción**

El estado vegetativo (EV) o también llamado Síndrome de vigilia sin respuesta (VSR) presenta los siguientes criterios diagnósticos según el grupo de trabajo de la Multisociety Task Force on PVS (persistent vegetative state) (MSTF), patrocinada por la Academia Americana de Neurología (AAN) que definió los siguientes criterios diagnósticos:

- No evidencia de conciencia de sí o del medio, e incapacidad para interactuar con otros.
- No evidencia de reacciones conductuales mantenidas, reproducidas, deliberadas o voluntarias frente a estímulos visuales, auditivos, táctiles o nociceptivos.
- Vigilia intermitente que se manifiesta por ciclos de sueño y vigilia.
- No evidencia de comprensión o expresión del lenguaje.
- Funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo encefálico preservadas suficientemente como para permitir la supervivencia, con el cuidado médico y de enfermería.
- Incontinencia vesical y rectal.
- Preservación variable de los reflejos del tallo encefálico (pupilar, oculocefalógiro, corneal, vestibular, nauseoso) además de los reflejos espinales.

En su fisiopatología se describen diferencias entre los de origen traumático y los de origen hipóxico anóxico. La lesión en estos casos podría localizarse en el cortex, en estructuras subcorticales hemisféricas, más raramente en el tronco cerebral, o en todos estos lugares. La descripción de Jennnet y Plum recalca lo que se ha convertido en la característica común de todos estos casos; la ausencia de signos clínicos detectables de funcionamiento de la corteza cerebral más que la presencia de un sustrato neuropatológico común.

En términos globales el EV/VSR está fundamentalmente generado por la presencia de lesiones difusas en la sustancia blanca bihemisférica (preferentemente en el caso de lesiones post-traumáticas), por una necrosis laminar extensa de la corteza (preferentemente en lesiones hipóxico-isquémicas) o, lo que suele ser el hallazgo más frecuente, por una afectación en los núcleos talámicos (lesiones vasculares, traumáticas e hipóxico-isquémicas), con una relativa preservación de las estructuras del tronco cerebral. De hecho en la mayoría de los estudios post-mortem en pacientes en EV/VSR se suele poner de manifiesto una relativa preservación de las estructuras de tronco, hipotálamo y de los circuitos dependientes del sistema reticular ascendente, lo que explica que el paciente se muestre “despierto”.

Adams y cols. (Adams et al., 1982) en un estudio patológico realizado sobre 45 pacientes mostraron la presencia de lesiones talámicas en el 80% de los casos,

signos de daño axonal difuso (DAD) en el 71% y presencia de lesiones no hemorrágicas de pequeña extensión en el tronco en el 14% de los pacientes. La presencia y extensión del DAD así como de la afectación talámica se considera hoy por hoy un marcador pronóstico tanto de recuperación del nivel de conciencia como de recuperación funcional en estos pacientes (Jennett et al., 2001).

En estadios crónicos, el DAD provoca una degeneración Walleriana de los tractos de sustancia blanca descendente. Con el tiempo, en los casos de EV prolongados, existe una progresiva atrofia cerebral con un incremento ex-vacuo del tamaño ventricular que puede confundirse con una hidrocefalia activa.

Etiológicamente, en el caso de la afectación traumática el hallazgo más común en los casos de EV/VSR, es la afectación de la sustancia blanca difusa (daño axonal difuso) y/o de los núcleos talámicos. La afectación cortical en los casos de origen post-traumático es variable con series de casos en los que existe un alto porcentaje de afectación cortical y otras en las que la frecuencia es menor (Adams et al., 2000; Adams et al., 1982; Jennett et al., 2001). En los casos de origen anóxico, debido a la especial vulnerabilidad de la sustancia gris a los efectos de la anoxia, el daño suele deberse en la gran mayoría de los casos a una necrosis cortical laminar extensa.

En los casos de anoxia, la afectación cortical, con frecuencia tiene un patrón de presentación creciente fronto-occipital con una particular preservación de las estructuras mesiales occipitales y una especial vulnerabilidad del hipocampo, la amígdala y los núcleos talámicos. En los casos de origen anóxico en los que no se aprecia afectación cortical siempre se ha detectado una amplia afectación talámica bilateral. En algunos casos estas anomalías suelen acompañarse de lesiones aisladas en regiones hipotalámicas, diencefálicas o tronco.

Entre los diferentes estudios que se realizan en estos pacientes tenemos el electroencefalograma; la mayoría de los pacientes que emergen de un estado vegetativo o Síndrome de vigilia sin respuesta demostraron mejoría en las características del EEG a través del tiempo. Los cambios en el EEG en estos pacientes pueden ayudar en el reconocimiento hacia la transición de un Estado de Mínima conciencia.

El EEG cuantitativo es considerado una de las herramientas más útiles dentro del campo de la Neurofisiología. Además del análisis del EEG cuantitativo, la conectividad funcional es actualmente una de las técnicas más novedosas, que si se aplica a los datos de EEG podría resultar muy útil para explorar las diferencias en la activación cerebral de pacientes EV/VSR bajo un programa de rehabilitación neurológica en la fase hospitalaria.

La coherencia, por ejemplo, es una medida de conectividad funcional de tipo lineal ampliamente usada, y se define como la correlación entre dos señales de EEG en el dominio del tiempo, en una banda de frecuencia particular.

Recientemente la medida de “probabilidad de sincronización” ha ganado mucho apoyo como un método nuevo que, respecto a los análisis de coherencia, tiene la ventaja de ser más sensible a las interdependencias tanto lineales como no lineales (Stam and van Dijk, 2002; De Bruin et al., 2004).

En el electroencefalograma (EEG) puede existir actividad theta o delta polimórfica generalizada difusa. En algunos lo que puede detectarse es la actividad del EEG de muy bajo voltaje; en otros la actividad alfa persistente es la característica más notable y se ha propuesto denominarla estado alfa vegetativo. Se han descrito enfermos con EEG casi normal al final de la evolución de la enfermedad, pero sin indicio de bloqueo alfa provocado por la visión; ocasionalmente el EEG puede ser isoeléctrico. La actividad epileptiforme típica no es usual.

Una investigación reciente demostró un incremento de la actividad delta, pero con disminución de alpha comparativamente con los pacientes que se encontraban en estado de mínima conciencia. Las medidas de conectividad fueron correlacionadas con la escala Coma Recovery Scale-Revised, y se evidenció que los que se encontraban en EV/VSR tenían una significativa disminución de la conectividad de las bandas theta y alpha, en relación con los que se mantenían en estado de mínima conciencia.

Estos autores concluyen que el EEG estándar puede utilizarse como una herramienta importante en el diagnóstico diferencial de las alteraciones de conciencia.

La transición del coma a otros estados de conciencia, no está seguida de cambios notables en el EEG; sin embargo, la recuperación clínica puede traer aparejada disminución de la actividad theta y delta, con reaparición de un ritmo alfa-reactivo. En los últimos años el equipo de trabajo del profesor Laureys, ha destacado el valor del EEG cuantitativo en el seguimiento de estos enfermos.

La mayoría de las investigaciones que han usado esta nueva medida para evaluar la conectividad funcional, específicamente aplicada a datos electrofisiológicos, se han realizado en pacientes con deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer (Stam et al., 2002; Pijnenburg et al., 2004; Stam et al., 2007; De Haan et al., 2009) o trastorno bipolar (Kim et al., 2013). Sin embargo, no se han hallado estudios de “probabilidad de sincronización” para pacientes en Estado vegetativo y su recuperación cuando se encuentran bajo un programa de rehabilitación neurológica.

Se ha propuesto, en la literatura de neurociencias, la hipótesis de que el cerebro funciona con base en redes glioneuronales, responsables de los procesos sensoriales, motores y cognitivos. La teoría de gráficas ofrece modelos matemáticos para describir estas redes complejas a partir de simples abstracciones: nodos y aristas. Se plantea el uso de técnicas de procesamiento de señales para el análisis de la conectividad funcional entre ensambles

neuronales a partir de medidas derivadas del EEG a través de la teoría de gráficas.

Se han descrito procedimientos para el análisis de la conectividad, desde el procesamiento y acondicionamiento de los registros, el cálculo de la densidad espectral en el EEG en banda ancha, la determinación de medidas de conectividad entre electrodos, y la estimación de parámetros de las redes complejas resultantes.

La Medicina física y rehabilitación posee herramientas terapéuticas variadas en estos pacientes, las cuales dependen de las fases por las que transita, las cuales van encaminadas a la neuroplasticidad. En la fase hospitalaria, se fundamenta en: tratamiento postural, fisioterapia respiratoria, estimulaciones sensoriales y cognitivas, terapia física y manual, así como adiestramiento a los familiares para el correcto manejo del paciente. Se hace énfasis en los cuidados de las vías artificiales como traqueostomías y gastrostomías.

La importancia de este estudio viene dada por la necesidad de tener medidores fidedignos de los resultados de la aplicación de un programa de rehabilitación neurológica en pacientes con Estado vegetativo.

**Problema científico:** ¿Existe mejoría en los patrones de conectividad funcional y del EEG cuantitativo en pacientes con Estado vegetativo/vigilia sin respuesta con la aplicación de un programa de rehabilitación neurológica?

**Hipótesis:** La aplicación de un programa de rehabilitación neurológica en pacientes con Estado vegetativo/vigilia sin respuesta produce cambios en los patrones de conectividad funcional y del EEG cuantitativo.

**Aporte teórico y práctico:**

Este estudio proveerá mayor validez sobre los efectos de un programa de rehabilitación neurológica protocolizado en el Hospital de rehabilitación “Julio Díaz” y algunos aspectos de la actividad eléctrica cerebral, lo cual en la literatura mundial aún no se encuentra definida. La conectividad funcional es una metodología muy novedosa que puede ofrecernos una perspectiva más realista acerca del funcionamiento cerebral en pacientes con Estado vegetativo/vigilia sin respuesta y la aplicación de un programa de rehabilitación neurológica. A su vez esta investigación nos permitirá profundizar acerca de las variables relacionadas con los posibles efectos del programa de rehabilitación neurológica.

**Novedad y actualidad:**

Nuestro hospital se dedica principalmente a la Rehabilitación neurológica y existe un incremento en el ingreso de pacientes con Estado vegetativo. Los trastornos crónicos de la conciencia entre ellos los Estados vegetativos/vigilia sin respuesta (EV/VSR), presentan estadísticas variables en cuanto a su recuperación siendo estas muy variables entre las distintas poblaciones donde se reportan casos que reciben tratamiento. No se encuentra un consenso único en los efectos reales de los programas de rehabilitación en estos pacientes y como pueden influir en la recuperación de la actividad cortical.

En nuestro hospital contamos con un amplio arsenal terapéutico que va desde las medidas de enfermería de rehabilitación hasta el uso de medios físicos y alta tecnología, así como un equipo con vasta experiencia en pacientes con lesiones cerebrales graves. En nuestra experiencia existen diferencias en la recuperación de estos pacientes por diferentes variables entre ellos el tipo de daño cerebral (traumático o hipóxico/anóxico), la edad, y la prontitud en la instauración de un adecuado tratamiento fisiátrico, entre otras. El uso de estudios neurofisiológicos que evidencien la recuperación en la actividad funcional del cerebro en pacientes con EV/VSR sustenta la importancia de un adecuado tratamiento rehabilitador.

En nuestro país no existen reportes sobre los efectos de un programa rehabilitador en pacientes con EV/VSR, ni se han empleado las novedosas técnicas de conectividad funcional y el EEG cuantitativo para la evaluación de la efectividad del mismo. Este estudio permitirá corroborar el alto valor diagnóstico de estas técnicas en la práctica clínica y poder utilizar con mayor fiabilidad la rehabilitación en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

**Objetivo general:** Describir los patrones de conectividad funcional y del EEG cuantitativo en un grupo de pacientes con diagnóstico de estado vegetativo/vigilia sin respuesta que reciben un programa de rehabilitación neurológica en el Hospital “Julio Díaz”.

**Objetivos específicos:**

1. Relacionar las variables epidemiológicas con los patrones de conectividad funcional y de EEG en pacientes con Estado vegetativo/vigilia sin respuesta que reciben un programa de rehabilitación neurológica.
2. Describir los poderes absoluto y relativo del EEG en pacientes con Estado vegetativo/vigilia sin respuesta, antes y después de un programa de rehabilitación neurológica.
3. Identificar las variaciones de la conectividad funcional y del EEG cuantitativo en pacientes con etiología hipóxica o de origen traumático.
4. Determinar la asociación entre recuperación funcional y los resultados en los patrones de conectividad funcional y el EEG.

## **Metodología**

Se realizará un estudio explicativo, cuasiexperimental, en pacientes con diagnóstico de Estado vegetativo ingresados en el Servicio de Rehabilitación pediátrica, del Hospital de rehabilitación “Julio Díaz”, desde octubre del 2018 hasta octubre del 2020.

Universo: Todos los pacientes que ingresan en el Hospital de rehabilitación “Julio Díaz” con el diagnóstico de Estado vegetativo/vigilia sin respuesta que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

La muestra será seleccionada por la técnica no probabilística muestreo por sucesión y quedará conformada por todos los pacientes con diagnóstico de Estado vegetativo/vigilia sin respuesta que ingresen sucesivamente durante el período de estudio.

Criterios de inclusión:

- \_ Pacientes con un rango de edad entre 5 y 17 años de edad.
- \_ Pacientes con diagnóstico de Estado vegetativo/vigilia sin respuesta según la Multisociety Task Force patrocinada por la Academia Americana de Neurología (AAN), de origen traumático o hipóxico.
- \_ Pacientes ingresados en el Hospital de rehabilitación “Julio Díaz”.

Criterios de exclusión:

- \_ No voluntariedad expresa de los familiares para iniciar o continuar con el estudio.

### **Registro y análisis del EEG**

La actividad eléctrica cerebral se registrará con un equipo Medicid 4 (Neuronic SA), usando un montaje convencional de 19 canales sobre un gorro de registro (Electro-Cap International, Inc) en las siguientes posiciones del sistema 10-20: Fp1, Fp2, F7, F8, F3,F4, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz y 2 canales adicionales Cb1 y Cb2 para recoger el electro-oculograma. La impedancia de los electrodos debe estar por debajo de los 5 kΩ. Los amplificadores se fijarán a una ganancia de 10000, con filtros entre 0.1-70 Hz y adicionalmente se incluirá un filtro supresor de banda (notch) para 60 Hz. La frecuencia de muestreo será de 200 Hz.

Durante el registro del EEG el sujeto se colocará cómodamente en una habitación en penumbras, aislada del ruido ambiental, en condición de reposo (ojos cerrados pero en vigilia en un tiempo aproximado de 10 minutos).

Se seleccionarán manualmente 25 ventanas aproximadamente de 2,56 segundos, libres de artefactos técnicos o fisiológicos. El análisis de poder espectral se realizará calculando la Transformada rápida de Fourier (FFT,

siglas en inglés). Para cada electrodo se calcularán los poderes absoluto y relativo para las siguientes bandas de frecuencia: delta (1.00–4.00 Hz), theta ((4.00–8.00 Hz), alfa (8.00–13.00 Hz) y beta (13.00–30.00 Hz) usando el software EEG cuantitativo y tomográfico (Neuronic SA).

#### Procedimiento para el cálculo de la conectividad funcional

La conectividad funcional de la señal de EEG será evaluada a partir de la probabilidad de sincronización, entendida esta como una medida de interdependencia estadística entre canales de EEG. Considerando 2 señales de EEG provenientes de diferentes electrodos localizados sobre el cuero cabelludo como 2 simultáneas series de tiempo de registro E1 y E2, la probabilidad de sincronización (PS) o “synchronization likelihood” como se le conoce en inglés, es definida como la probabilidad condicional de que E2 está en un mismo estado en dos diferentes puntos de tiempo  $i$  y  $j$  dado que E1 está en el mismo estado, en los mismos dos puntos en el tiempo. Por tanto PS denota cuán bien sincronizados o no están E1 y E2. Los valores de PS están en un rango entre 1 (indicando mayor sincronización) y valores cercanos a 0 (indicando menor sincronización). Una detallada descripción de esta medida y sus propiedades fue reportada por Stam and van Dijk (2002). Algunos ejemplos del uso de la PS en señales de EEG pueden encontrarse en Pijnenburg et al., 2004 así como en De Bruin et al., 2006.

En el presente estudio la PS será calculada para cada par de electrodos en las 25 ventanas de 2.56 segundos previamente seleccionadas de los datos de EEG. Posteriormente se obtendrá una matriz (C) de número de electrodo ( $N_e$ ) x  $N_e$  (19 x 19) para cada banda de frecuencia “f” en todas las ventanas de tiempo. Cada elemento  $C_{ij}$  de la matriz C es la sincronización funcional entre sensores de EEG “i” y “j” en una específica banda de frecuencia “f”. La matriz C es simétrica, por tanto  $C_{ij}=C_{ji}$ , luego las propias conexiones  $C_{ii}$  se excluirán usando ceros en la diagonal de esta matriz simétrica. Así tendremos  $N_e*(N_e-1)/2=19*18/2=171$  diferentes valores de PS funcional en C. Finalmente, la matriz de PS (en cada f) será promediada en todas las ventanas. Con el objetivo de evaluar la sincronización funcional global para cada electrodo se calculará la media de los valores de PS, promediando cada fila sobre columna en la matriz. Este cálculo de PS se realizará usando un software desarrollado en el Centro de Neurociencias de Cuba.

#### Instrumento para evaluar la evolución clínica

A cada paciente se le aplicará la Coma Recovery Scale-Revised cada 4 semanas para determinar la evolución clínica de los pacientes, y poder hacer una correlación con los datos obtenidos en los estudios neurofisiológicos de la investigación. Esta escala es hoy en día y de acuerdo a las últimas recomendaciones del Grupo Interdisciplinar de Interés en el Traumatismo craneoencefálico del Congreso Americano de Rehabilitación, la escala de elección para la valoración de estos pacientes.



El procesamiento de la información se realizará a través de técnicas computarizadas y el programa SPSS versión 20.0, para lo cual se creará una base de datos. Se utilizará el programa de Microsoft Word como procesador de textos y todos los resultados se mostraran en tablas y gráficos.

Análisis exploratorio de datos: El análisis de las variables categóricas se realizará mediante frecuencias y porcentajes. En las variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central (media), de dispersión (desviación estándar) y de posición (valor mínimo y máximo).

- Análisis confirmatorio de datos: Para los porcentajes de interés, se calculará su intervalo de confianza con el 95 % de confiabilidad (IC al 95 %). Se realizará estudio de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para ver la distribución de la muestra. Se aplicará la prueba de homogeneidad (estadígrafo Chi-cuadrado) para determinar si existen diferencia estadísticamente significativa al nivel 0,05 (5 %) en relación con la distribución de los pacientes.

Se realizará contrastes de hipótesis paramétrico o no paramétrico en dependencia de la distribución de la muestra, en caso de distribuir normalmente se utilizará el estadígrafo de muestras independientes T student. En caso de que la muestra no distribuya normal se podrá utilizar el Test de Wilcoxon. Además, se realizará prueba de hipótesis para las proporciones de una población para determinar los resultados de la intervención.

#### Criterios de evaluación de la eficacia del tratamiento:

- Satisfactorio: Cuando hay una ganancia de 20 puntos o más en el test del control de tronco y el índice motor de Demeurisse, escala Functional Independence Measure mayor de 37 puntos, Capacidad para la marcha en la clase 2 o por encima de esta y evidencia de recuperación del coma según escala de recuperación del coma revisada- CRS-R (mejor estado de conciencia, es decir evoluciona a una fase superior). La capacidad de la marcha no es un criterio obligatorio a cumplir para decir que es satisfactoria la evolución, basta con cumplir los otros criterios.

- No satisfactorio: no cumple los criterios anteriores

#### Operacionalización de las variables:

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
Edad	Cuantitativa continua	- 5 -9 años - 9 - 17 años	Según edad biológica de existencia. Se tomará en años cumplidos y para su análisis se organizará en dos grupos con intervalos de clase cerrados y el último abierto. Obtenida por interrogatorio. (Variable para medir pronóstico)
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	- Masculino - Femenino	Según sexo biológico. Obtenida por observación
Tiempo de evolución	Cuantitativa continua	- 1-3 meses - 4-6 meses - > 6 meses	Según tiempo transcurrido entre el día que ocurrió el evento  y el ingreso actual. Obtenida por interrogatorio.(Variable para medir pronóstico)
Complicaciones	Cualitativa nominal politómica	- Úlcera por presión - Espasticidad severa - Retracciones o acortamientos - Deformidades - Incontinencia urinaria o fecal - Sepsis urinaria - Desnutrición - Síndrome epiléptico - Alteraciones	Presencia de otras situaciones que entorpezca el estado del paciente debido a la alteración en el estado de conciencia. Obtenida por interrogatorio y examen físico.(Variable para medir pronóstico)

		respiratorias - Disfagia - Otras	
Procederes invasivos	Cualitativa nominal politómica	- Gastrectomía - Traqueostomía - Sonda vesical	Obtenida por examen físico
Valoración nutricional	Cuantitativa continua	- IMC: < 18,5 (bajo peso) - IMC: 18,5-25 (normopeso) - IMC: 25,1-29,9 (sobrepeso) - IMC: 30-39,9 (obesidad) - IMC: >40 (obesidad mórbida)	Según índice de masa corporal. $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Talla (cm)}^2$ , obtenida por examen físico
Etiología de la lesión	Cualitativa nominal politómica	- Traumático - Hipóxico	Según entidad que provocó directamente la lesión, obtenido por historia clínica. (Variable para medir pronóstico)
Condiciones asociadas al daño cerebral	Cualitativa nominal politómica	- Fracturas - Sepsis nosocomiales - Cirugías - Neumotórax - Ruptura de vísceras - Otras	Según presencia de alteraciones asociadas al daño cerebral durante la fase aguda. Obtenido por interrogatorio e historia clínica. (Variable para medir pronóstico)
Nivel del coma	Cuantitativa discreta	- < 3 puntos (muy severa) - 3-8 (severa) - 9-12	Según escala de Glasgow inicial. Obtenido por interrogatorio e historia clínica. (Variable para medir

		(moderada) - 13-15 (leve)	pronóstico)
Período pérdida de conciencia (amnesia postraumática)	Cuantitativa discreta	- >7 días (muy severa) - 2-7 días (severa) - 1-24 horas(moderada) - 5-60 minutos (leve)	Según duración de pérdida de conciencia. Obtenido por interrogatorio e historia clínica. (Variable para medir pronóstico)
Estado cognitivo	Cuantitativa discreta	- 0-1 puntos: coma - 2-8 puntos: síndrome de vigilia sin respuesta (estado vegetativo permanente o persistente) - 9-16 puntos: estado de mínima conciencia - 17-23 puntos: deterioro cognitivo	Según escala de recuperación del coma revisada- CRS-R. Obtenida por interrogatorio y examen físico. (Variable para medir recuperación del coma y tiene valor pronóstico)
Evaluación de la respuesta al tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	- Satisfactoria - No satisfactoria	Según resultados obtenidos con los tratamientos aplicados, se obtendrá de acuerdo a los criterios definidos en la metodología

## Consideraciones éticas

A todos los pacientes seleccionados y a su familiar se les explicará que serán objeto de estudio de una investigación con el fin de determinar los cambios en los patrones de EEG. Se tendrá en cuenta el deseo de participar o no en el mismo. A los que acepten se les informará a los familiares sobre las características de la investigación y el consentimiento informado firmado y fechado por cada uno de ellos y por el responsable de la investigación, así como su aprobación por el Comité de Revisión y Ética del Hospital de rehabilitación "Julio Díaz".

## **Bibliografía consultada**

Machado Curbelo C. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*. 2007;69: 708

Hodelín Tablada R. Estado vegetativo persistente. Paradigma de discusión actual sobre alteraciones de la conciencia. *Rev Neurol*. 2002;34: 1066–79.

Hodelín Tablada R, Machado Curbelo C. Estado vegetativo persistente: Un reto para las Neurociencias contemporáneas. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2011 [citado día, mes y año];1(1):44–51. Disponible en:<http://www.revneuro.sld.cu>

Hodelín Tablada R, Machado. Del estado vegetativo persistente al estado de mínima conciencia. Presentación de una casuística. *Revista de Ciencias Médicas de Cienfuegos MEDISUR* 2010; 8. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1130/5730> [16.05.2010].

Seel, R.T., et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 91(12): p. 1795-813.

Dehaene S, Changeux JP (2011) Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*; 70: 200–27. doi: 10.1016/j.neuron.2011.03.018

Galan L, Biscay R, Valdes P, Neira L, Virues T. Multivariate Statistical Brain Electromagnetic Mapping. *Brain Topography* 1994;7:17-28. doi: 10.1007/BF01184834

Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123 ( Pt 7): 1327-38.

Galán L., Biscay R., Rodríguez J.L., Perez-Avalo M.C. and Rodríguez R. (1997). Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation tests. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 102: 240-247. doi: 10.1016/S0013-4694(96)95155-3

Hernandez-Gonzalez G1, Bringas-Vega ML, Galán-García L, Bosch-Bayard J, Lorenzo-Ceballos Y, Melie-García L, Valdes-Urrutia L, Cobas-Ruiz M, Valdes-Sosa PA; Cuban Human Brain Mapping Project (CHBMP). Multimodal

quantitative neuroimaging databases and methods: the Cuban Human Brain Mapping Project. *Clin EEG Neurosci.* 2011 Jul; 42(3):149-59. doi: 10.1177/155005941104200303

Leung LS, Shen B (2007) GABA B receptor blockade enhances theta and gamma rhythms in the hippocampus of behaving rats. *Hippocampus* 17(4): 281-91. doi: 10.1002/hipo.20267

Neuper, C., Pfurtscheller, G., (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *International Journal of Psychophysiology* 43, 41–58. doi: 10.1016/S0167-8760(01)00178-7

Porjesz B, Almasy L, Edenberg HJ, Wang K, Chorlian DB, Foroud T, Jones K (2002) Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus *Proc Natl Acad Sci USA* 99:3729–33. doi: 10.1073/pnas.052716399

Sakkalis V (2011) Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/ MEG, *Comput. Comput Biol Med* 41(12):1110-7. doi: 10.1016/j.combiomed.2011.06.020

Spinella M. Self-rated executive function: development of the executive function index (2005) *Int J Neurosci* 115: 649–667. doi:10.1080/00207450590524304

Stam CJ, van Dijk BW (2002) Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D* 163: 236–41. doi: 10.1016/S0167-2789(01)00386-4

Stam CJ, van Straaten EC (2012) The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* 123 (6): 1067-87. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.011

Stam CJ. From Synchronisation to Networks: Assessment of Functional Connectivity in the Brain. In: Perez Velazquez JL, Wennberg R, editors. *Coordinated Activity in the Brain: Measurements and Relevance to Brain Function and Behavior*. Springer New York, 2009:91-115.

Traub RD, Kopell N, Bibbig A, Buhl EH, LeBeau FE, Whittington MA (2001) Gap junctions between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci* 21(23): 9478-86.

Valdes PA, Biscay R, Galán L, Bosch J, Száva S, Virués T (1990) High resolution spectral norms for topography. *Brain Topogr* 32: 281-2.

Tamashiro M , Rivas ME , Ron M, Salierno F, Dalera M & Olmos L. A Spanish validation of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 2014; 28(13-14):1744-7

O. Sporns, “Graph theory methods for the analysis of neural connectivity patterns,” in *Neuroscience Databases*, pp. 171-185, Springer, 2003.

J. Alducin Castillo, O. Yáñez Suárez, H. Brust Carmona. Análisis electroencefalográfico de la conectividad funcional en habituación por teoría de gráficas. Revista mexicana de ingeniería biomédica. vol.37 no.3 México. 2016

Centro estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEPATIMSERSO). Catálogo de productos de apoyo. 2011 Disponible en: [www.catalogo-ceapat.org](http://www.catalogo-ceapat.org)

Lopes da Silva F. "Principles of neural coding from EEG signals". Principles of neural coding. Edited by Quián Quiroga & Panzeri. Cap 22 pp 431-447. 2013.

Kopell, N., Kramer, M. A., Malerba, P. and Whittington M. A. Are "Different Rhythms Good for Different Functions?". Frontiers in Human Neuroscience, vol. 4, 2010.

Lehembre R, Gosseries O, Lugo Z, Jedidi Z, Chatelle C, Sadzot B, et al. Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. Arch Ital Biol. 2012; 150(2-3): 122-39.