

Investigadora Principal

Nuria Paúl Lapedriza

Neuropsicóloga del Servicio de Daño Cerebral
Hospital Beata María Ana de Jesús de Madrid

Equipo Investigador

Almudena Reyero del Río

Neuropsicóloga
Centro Lescer de Tratamiento de La Lesión Cerebral. Madrid

Amaya Nagore Casas

Neuropsicóloga
Centro Lescer de Tratamiento de La Lesión Cerebral. Madrid

Beatriz López Hernández

Neuropsicóloga
Centro Lescer de Tratamiento de La Lesión Cerebral. Madrid

Beatriz Mangas Soria

Neuropsicóloga
Centro Lescer de Tratamiento de La Lesión Cerebral. Madrid

Begoña González Rodríguez

Neuropsicólogo del Servicio de Daño Cerebral
Hospital Beata María Ana de Jesús de Madrid

Cristina López Pascua

Directora
Centro Lescer de Tratamiento de La Lesión Cerebral. Madrid

David de Noreña Martínez

Neuropsicólogo del Servicio de Daño Cerebral
Hospital Beata María Ana de Jesús de Madrid

Francisco del Pozo Guerrero

Catedrático Dpto. Tecnología Fotónica de la Escuela Técnica Superior de Telecomunicación
Universidad Politécnica de Madrid

Fernando Maestú Unturbe

Profesor Titular Dpto. De Psicología Básica II
Universidad Complutense de Madrid

Juan Luis Blázquez Alisente

Neuropsicólogo del Servicio de Daño Cerebral
Hospital Beata María Ana de Jesús de Madrid

Luis A. Arráez Aybar

Profesor titular Dpto. Anatomía y Embriología
Universidad Complutense de Madrid

Nazareth Perales Castellanos

Investigador Postdoctoral
Universidad Politécnica de Madrid

Paulina Oliva Navarrete

Coordinadora del Servicio de Daño Cerebral
Hospital Beata María Ana de Jesús de Madrid

Victoria Eugenia Ordóñez Montaña

Doctorando
Universidad Complutense de Madrid

Índice

	Página
1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	4
1.1. Los Traumatismos Cráneoencefálicos	4
1.2. La Rehabilitación Neuropsicológica	4
1.3. El estudio de la efectividad de la rehabilitación neuropsicológica	4
1.4. Estudio de la conectividad cerebral	4
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: OBJETIVOS E HIPÓTESIS	5
2.1. Objetivos del estudio	5
2.2. Hipótesis	5
3. ACCIONES LLEVADAS A CABO PARA LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO	5
4. SUJETOS DE ESTUDIO	6
5. PROCEDIMIENTO	7
6. MÉTODOS DE ANÁLISIS	9
6.1. Análisis estadístico	9
6.2. Conectividad funcional	9
7. RESULTADOS	10
7.1. Resultados Neuropsicológicos	10
7.2. Resultados Neurofisiológicos	10
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
9. ANEXOS	14

1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1. Los Traumatismos Cráneoencefálicos

Cada año se producen en España 200 traumatismos cráneo-encefálicos (TCE) / 100.000 habitantes. De este grupo de pacientes y después de descartar los fallecidos y las recuperaciones espontáneas son aproximadamente 33/100.000 hab./año los que plantean demandas rehabilitadoras, ya que tanto las mejoras en el manejo inicial en las unidades de cuidados intensivos como el tratamiento precoz han hecho disminuir los índices de mortalidad. En este sentido, se está generando un incremento del número de personas con graves secuelas que afectan tanto al funcionamiento motor, como a la capacidad de comunicación, al rendimiento cognitivo, al comportamiento o al funcionamiento psicosocial, siendo el deterioro neuropsicológico (cognitivo, conductual y emocional) el que causa mayores limitaciones a largo plazo. Dicho deterioro afecta principalmente a la memoria, al lenguaje, a las funciones ejecutivas, a la capacidad atencional y a la regulación de las emociones y de la conducta provocando, en la mayoría de los casos, grandes limitaciones en actividades de la vida cotidiana y complicaciones en la reincorporación social y laboral.

1.2. La Rehabilitación Neuropsicológica

La neuro-rehabilitación, que incluye rehabilitación neuropsicológica (RN), fisioterapia, logopedia y terapia ocupacional es hoy por hoy una oportunidad para la recuperación funcional de estos pacientes y su eficacia ha sido demostrada en diferentes estudios. Por ejemplo Sarajuuri et al (2005), Evans et al (2008), Cicerone et al. (2000), Cicerone et al. (2005). A diferencia de los modelos tradicionales, en los que primaba la rehabilitación de problemas motores y lingüísticos, los modelos actuales incluyen sistemáticamente la RN, que lejos de centrarse en el abordaje exclusivo de procesos cognitivos, conlleva la intervención global sobre variables personales, emocionales, conductuales y sociales en conjunción con el funcionamiento cognitivo. El objetivo final de la RN es fomentar la funcionalidad e independencia en la vida cotidiana de los pacientes y disminuir la carga que supone para sus familiares y cuidadores.

1.3. El estudio de la efectividad de la rehabilitación neuropsicológica

El considerable aumento del número de centros de neurorehabilitación especializados ha avivado la necesidad clínica, social y económica de presentar pruebas que demuestren su eficacia, lo que ha estimulado un gran número de estudios que coinciden en señalar un aumento significativo en la calidad de vida de los usuarios de estos servicios (Eames, 2003). Teniendo en cuenta que las medidas de evaluación tras el daño cerebral deben ser multidimensionales y abarcar todos los aspectos del funcionamiento de la vida de la persona (cogni-

tivo, emocional, conductual y social), igualmente multidimensionales deben ser las medidas de evaluación de los programas de RN, que deben recoger información objetiva y subjetiva de los logros conseguidos. Existen pruebas neuropsicológicas y escalas funcionales que han demostrado su utilidad tanto al evaluar las alteraciones de los pacientes como al evaluar los resultados de la RN. Mientras que los tests neuropsicológicos ayudan a comprender las capacidades de los pacientes en una gran variedad de situaciones y tareas, convirtiéndose por ello en una herramienta útil para el pronóstico, las evaluaciones funcionales, por su parte, permiten evaluar el rendimiento en una tarea y situación concretas. No obstante, y en otro nivel de análisis, son muy pocos los estudios que han evaluado los efectos de la RN en el nivel neural y la mayor parte de ellos se han centrado en conocer si la actividad en determinadas regiones cerebrales incrementa o disminuye sin analizar los cambios a nivel del comportamiento de la red cerebral. Así, aunque desde el nivel cognitivo y conductual se observan cambios inducidos por el proceso rehabilitador no se conocen con precisión cuales son los procesos de reorganización cortical que aparecen como efecto de la rehabilitación. Métodos de neuroimagen funcional como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o la Resonancia Magnética Funcional (RMf) están emergiendo como posibles tecnologías para medir y monitorizar los procesos de plasticidad y para evaluar la efectividad de la rehabilitación (Munoz-Cespedes et al., 2005, Strangman et al 2005, Ward et al. 2003, Ward et al. 2006).

1.4. Estudio de la conectividad cerebral

La mayor parte de los estudios de neuroimagen realizados mediante PET o RMf han descrito modificaciones en los patrones de actividad cerebral en una sola dimensión de análisis, la espacial. Sin embargo, centrarse en el análisis de la pura localización de las áreas cerebrales donde se ha producido el cambio no permite estudiar los cambios en el nivel de la conectividad cerebral. Siguiendo a Grady y Kapur (1999) los mecanismos de recuperación del nivel neuronal serían de 3 tipos: a) reorganización de las relaciones funcionales dentro de una red preexistente; b) reclutamiento de nuevas áreas a la red o uso de una red alternativa no utilizada previamente para la realización de una tarea determinada; c) plasticidad en regiones del córtex alrededor del área dañada. Si atendemos a estos mecanismos de recuperación, carece de sentido intentar analizar estos cambios desde la pura localización de la función cognitiva. A cualquiera de estos tres procesos de cambio en el nivel neuronal le subyace una modificación de los patrones de conectividad entre diferentes regiones cerebrales y no sólo un simple cambio en el nivel de actividad en una región específica.

A partir de la descripción de la frecuencia de disparo de los grupos neuronales se pueden establecer patrones de conectividad mediante análisis de sincronización. La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica de neu-

roimagen que es capaz de combinar las tres dimensiones de análisis de conocimiento esenciales en el estudio de la actividad cerebral (espacio, tiempo y frecuencia). Además ha demostrado gran eficacia en la descripción de los patrones de actividad funcional en procesos cognitivos como en el lenguaje (Maestu et al., 2002; Maestu et al., 2004b), o la memoria (Maestu et al., 2003b; Maestu et al., 2005) o en patologías que cursan con deterioro cognitivo como la Enfermedad de Alzheimer (Maestu et al., 2003a; Maestu et al., 2006; Maestu et al., 2001; Maestu et al., 2004a), el deterioro cognitivo leve (Maestu et al., 2008a) o la epilepsia (Maestu et al., 2002).

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. Objetivos del estudio

El objetivo de este proyecto es evaluar los cambios en los patrones de conectividad cerebral (funcional y efectiva) para determinar los patrones de reorganización neuronal que subyacen al proceso de rehabilitación neuropsicológica. Además pretende arrojar información sobre la capacidad de los perfiles de conectividad iniciales (previos a la rehabilitación neuropsicológica) para predecir el grado de beneficio a través de este tipo de intervención.

Otros objetivos intermedios son:

- Objetivar los patrones de alteración en la conectividad cortical producida por los TCE.
- Objetivar la reorganización en la conectividad cortical producida por el proceso de RN.
- Objetivar diferentes patrones de reorganización en la conectividad cortical según la evolución.
- Saber si los perfiles de conectividad previos a la RN pueden ayudar a predecir su eficacia.
- Ofrecer mayor conocimiento y soporte científico a la actividad neuro-rehabilitadora llevada a cabo en unidades monográficas.
- Conocer las relaciones entre el nivel neuronal y el cognitivo-conductual en el proceso de neuro-rehabilitación.
- Establecer una relación entre las escalas cognitivas, funcionales y conductuales y las variables biomagnéticas obtenidas mediante MEG.

Mediante la MEG se pretende valorar los cambios cerebrales producidos tras la RN, obteniendo:

- Patrones de reorganización cortical en el espacio-tiempo-frecuencia.
- Patrones de reorganización de la conectividad funcional y efectiva como efecto del proceso rehabilitador.
- Relaciones de evidencia direccional entre el nivel neuronal (espacio-tiempo-frecuencia) y el nivel cognitivo-conductual.

2.2. Hipótesis

- Los pacientes de este estudio presentarán menor número de conexiones a larga distancia (entre lóbulos cerebrales; ej. fronto-parietal) que los sujetos del grupo control.
- Los pacientes de este estudio presentarán un incremento en el número de conexiones a larga distancia (entre lóbulos cerebrales; ej. fronto-parietal) tras el proceso de rehabilitación.
- Los pacientes de este estudio presentarán menor número de conexiones locales (dentro del mismo lóbulo) que los sujetos del grupo control.
- Los pacientes de este estudio presentarán un incremento del número de conexiones local (dentro del mismo lóbulo) tras el proceso de rehabilitación.
- Los pacientes que presenten un mayor grado de recuperación tendrán un perfil de conectividad cerebral diferencial antes del comienzo de la rehabilitación respecto a los pacientes que consigan un grado de recuperación menor.
- Los perfiles descritos en la hipótesis 5 permitirán predecir el grado de éxito de la rehabilitación.
- Los parámetros de conectividad antes y después de la rehabilitación correlacionarán con las puntuaciones obtenidas en las escalas cognitivas, funcionales y conductuales.

3. ACCIONES LLEVADAS A CABO PARA LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

- Diseño de protocolo de estimulación para el registro MEG.
- Elaboración de los protocolos de consentimiento informado (Anexos 1 y 2).
- Elaboración de ficha de chequeo de las pruebas realizadas a los sujetos del estudio, ficha de datos del paciente y ficha de resultados neuropsicológicos (Anexos 3, 4 y 5).
- Elaboración de documento informativo destinado a reclutar sujetos control (Anexo 6).
- Identificación de los pacientes candidatos de estudio (criterios de inclusión y exclusión): Reunión del equipo investigador en Lescer para coordinar conjuntamente las acciones y protocolos.
- Primera evaluación neuropsicológica de pacientes (pre-rehabilitación).
- Primer Registro MEG pre-rehabilitación de pacientes.
- Inclusión de los pacientes en un programa individualizado de RN en el Centro "LESCER".
- Corrección de protocolos de primera evaluación neuropsicológica de pacientes.
- Comienzo del reclutamiento de sujetos control: búsqueda de sujetos control en diversos centros y entidades.

11. Exposición de algunos resultados preliminares en el "International Symposium on Neurorehabilitation" celebrado en Valencia (15 y 16 de Octubre de 2009).
12. Evaluación neuropsicológica y registro MEG del grupo control.
13. Corrección de los protocolos de evaluación neuropsicológica de controles.
14. Reunión de todo el equipo investigador en Lescer para coordinar conjuntamente la segunda evaluación de los pacientes incluidos en el estudio.
15. Segunda evaluación neuropsicológica de pacientes (post-rehabilitación).
16. Segundo Registro MEG de pacientes (post-rehabilitación).
17. Corrección de protocolos de segunda evaluación neuropsicológica de pacientes.
18. Elaboración final de bases de datos.
19. Análisis y procesamiento de datos biomagnéticos (MEG).
20. Análisis de los patrones de conectividad cerebral, interpretación de datos y análisis estadísticos del registro basal.
21. Difusión de los resultados: artículos científicos, congresos nacionales e internacionales. Un artículo que veníamos elaborando con datos de un estudio anterior pero que pertenece a la misma línea de investigación del que acabamos de concluir con ayuda de FUNDACIÓN MAPFRE, va a ser publicado en la revista internacional "Brain" (que tiene un factor de impacto de 9.6). En dicho artículo se agradece expresamente el apoyo de FUNDACIÓN MAPFRE a nuestra línea de investigación (título del artículo: "Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury"). Asimismo, se va a enviar en las próximas semanas otro artículo a la revista "Neuron" (con un factor de impacto de 14) en el cual también se agradecerá explícitamente a FUNDACIÓN MAPFRE

al haber incluido algunos datos de algunos pacientes de este estudio (título del artículo: "Optimization of cost-efficiency in brain networks underlies recovery from traumatic brain injury"). El próximo mes de septiembre expondremos una comunicación con parte de los resultados de este estudio en el congreso que organiza la Sociedad Española de Psicofisiología y Neurociencia Cognitiva y Afectiva (SEPNECA) que se celebrará en Valencia (título de la comunicación: "Reorganización de las redes funcionales como mecanismo de plasticidad después del daño cerebral sobrevenido").

4. SUJETOS DE ESTUDIO

La población de estudio está formada por un grupo de pacientes con TCE (10 sujetos) y un grupo de sujetos sanos (10 sujetos). Los pacientes con TCE han sido seleccionados en el Centro LESCER (de Madrid), donde han llevado a cabo el programa de rehabilitación neuropsicológica. Los criterios de inclusión y exclusión se describen a continuación (ver tabla 1).

La muestra final está formada por 20 sujetos, 10 TCE y 10 sujetos sanos que actúan como controles. Todos los pacientes habían sufrido un TCE grave de acuerdo a una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (ECG) igual o inferior a 8 puntos. El valor medio en la ECG de la muestra resultante es de 5 ([3, 8]). Todos los pacientes presentaban alteraciones cognitivas graves en los procesos atencionales, mnésicos y ejecutivos. La edad media de los pacientes es de 30 años ([19, 48]) y el nivel educativo medio es de 14 años ([10, 18]). El tiempo de evolución medio desde el TCE hasta la primera evaluación neurofisiológica fue de 9 meses ([4, 17]) y el programa de RN abarcó un periodo de tiempo de 9 meses de media ([7, 10]). El grupo experimental y el grupo control fueron equiparados en edad, nivel educativo y género (edad media control 32.4; nivel educativo medio control, 15.2).

Tabla 1: Criterios de inclusión y de exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Muestra de Pacientes	Muestra de Pacientes y Controles
TCE grave (GCS<9)	Historial médico de alteraciones psiquiátricas
Evolución de la lesión entre 1 y 12 meses	Historia de consumo prolongado de sustancias psicoactivas
Tener posibilidad real de obtener mejoras funcionales mediante la RN	Ser portador de marcapasos o estimuladores
Tiempo programado de inclusión en un programa de RN entre 4 y 10 meses	Idioma materno diferente al Castellano
Muestra de Pacientes y Controles	Ser menor de 20 años o mayor de 45 años
Edad comprendida entre 20 y 45 años	Incapacidad motora total de ambos miembros superiores
Idioma materno: Castellano	Déficit grave de comprensión o sensorial (sistema auditivo o visual)

5. PROCEDIMIENTO

Se siguió el proceso previsto de antemano, primero informando a pacientes (y familiares) y sujetos control sobre la posibilidad de participar en el estudio, a continuación firmando el protocolo de consentimiento informado (previa explicación detallada de la investigación) y procediendo a abrir la historia clínica, y finalmente llevando a cabo la evaluación neuropsicológica y el registro de actividad biomagnética (mediante MEG en tres estados diferentes: registro basal, tarea de búsqueda visual y tarea de memoria operativa viso-espacial). Después de la valoración inicial los pacientes fueron incluidos en un programa individualizado de rehabilitación neuropsicológica (dirigido a la recuperación de los déficit neuropsicológicos y las alteraciones conductuales). Dicho programa fue aplicado en el Centro de Tratamiento de la Lesión Cerebral "LESCER". A los pacientes se les realizó el registro MEG y la evaluación neuropsicológica en dos ocasiones, una antes y otra después del programa de RN, mientras que los sujetos control fueron valorados en una sola ocasión mediante registro MEG y evaluación neuropsicológica, ya que existen datos que señalan que las redes cerebrales y los procesos cognitivos de personas sanas no cambian su estructura antes de un año (Damoiseaux y col., 2006; Beason-Held y col., 2009).

Consentimiento informado: El protocolo de consentimiento informado fue aprobado por el comité de ética del área sanitaria a la que pertenecen los centros de desarrollo del estudio. A cada sujeto seleccionado se le proporcionó el consentimiento informado previa explicación detallada de la investigación y se le abrió una historia clínica con los datos demográficos y etiológicos relevantes para el estudio. En los casos de los pacientes que no tenían capacidad de decisión propia, el consentimiento informado fue firmado además por su tutor legal. Se elaboraron dos protocolos de consentimiento informado, uno para pacientes y otro para sujetos control (ver documentos en anexos 1 y 2).

Evaluación neuropsicológica: El protocolo de evaluación neuropsicológica incluye (1) una batería de pruebas de valoración de procesos cognitivos (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, procesos perceptivos y procesos práxicos) y (2)-(3) escalas que permiten cuantificar la capacidad funcional y la conducta de los pacientes (ver Tabla 2).

Registro de neuroimagen funcional: El registro de actividad biomagnética mediante MEG se ha llevado a cabo en tres estados diferentes. El primero es un registro basal y para los otros dos se ha elaborado un protocolo de estimulación cognitiva (descrito a continuación) teniendo en cuenta la condición de mínima movilidad exigida por el magnetoencefalógrafo (para disminuir artefactos debidos a movimiento), los intereses del estudio y la capacidad de los pacientes. Los registros MEG se llevaron a cabo mediante un magnetoencefalógrafo de 148 canales (4D-MAGNES® 2500 WH, 4-D Neuroimaging) capaz de medir la actividad magnética generada en toda la convexidad craneal. Los registros se realizaron dentro de una habita-

ción aislada de cualquier ruido magnético externo medioambiental que pudiera interferir el registro de las señales biológicas. La señal fue filtrada "online" con un filtro de paso de banda entre 0.1 y 50 Hz, y digitalizada en una ventana de 1000 ms (tasa de muestreo de 169.45 Hz) y los datos registrados fueron sometidos a un procedimiento de reducción de ruido. Las ventanas temporales que contenían movimientos oculares, parpadeos (detectados por picos de amplitud de más 50 μ V en los canales del electro-oculograma) u otros artefactos fueron desechados mientras que las ventanas temporales que no contenían artefactos fueron seleccionadas visualmente (por un investigador experimentado) hasta llegar a alcanzar un trazado de 12 segundos. Los datos obtenidos mediante MEG fueron importados en MATLAB Versión 7.4 (Mathworks, Natick, MA) para ser analizados con un programa diseñado específicamente para este estudio. Los estímulos se han lanzando desde dos programas (Presentation/MatLab) y se han presentado a 65 cm. de distancia del sujeto en un monitor de 20".

Estados del registro de MEG:

1º) Destinado a recoger la línea base, para lo cual se registran 2 minutos en estado de inactividad con ojos abiertos y otros 2 minutos en estado de inactividad con ojos cerrados.

2º) Paradigma de búsqueda visual. Presentado en dos tandas de 9 minutos cada una con una breve pausa entre medias. Permite poner en marcha procesos cognitivos de búsqueda visual, atención sostenida, control inhibitorio y procesos perceptivos (de orientación viso-espacial). Consiste en detectar un estímulo objetivo definido por una característica visual básica como es la orientación (barra vertical) presentado entre siete estímulos distractores (barras horizontales). Se presentan dos tipos de ensayo (Figura 1): ensayos con ausencia de estímulo compuestos por ocho barras horizontales de color azul idénticas (B) y ensayos con presencia de un estímulo objetivo definido por la orientación compuestos por siete barras horizontales y una barra vertical, todas ellas de color azul (A). Cada ensayo se presenta durante 700 ms y es seguido por un intervalo entre ensayos de duración variable entre 500-700 ms durante el cual sólo aparece la cruz de fijación. La tarea requiere que el sujeto decida en cada ensayo si todos los rectángulos están orientados en la misma dirección o si existe uno orientado de manera diferente. En cada caso debe apretar botones diferentes para lo cual es entrenado previamente.

3º) Paradigma de memoria operativa viso-espacial (20 minutos). Cada ensayo está conformado por grupos de cuadrados de diferentes colores (de uno, dos o tres cuadrados) en cada hemisferio de la pantalla, derecho e izquierdo, dispuestos aleatoriamente en el espacio. Cada sub-tarea está compuesta de tres ensayos con un tiempo de pausa entre medias del segundo y el tercero (Figura 2). En el primer ensayo aparece una flecha que señala hacia la izquierda o hacia la derecha y que indica el hemisferio

Tabla 2: Protocolo de evaluación neuropsicológica.

(1) PROTOCOLO DE EVALUACIÓN COGNITIVA	
Test Neuropsicológico	Descripción
GOAT	Escala que permite valorar la orientación del paciente en las esferas de persona, espacio y tiempo, así como el período de amnesia post-traumática
Batería Weschler de inteligencia para adultos (WAIS-III).	Evaluación de amplio rango de procesos cognitivos (capacidad viso-espacial y viso-constructiva, atención sostenida, atención selectiva, memoria operativa, memoria semántica, velocidad de procesamiento).
Batería Weschler de memoria para adultos (WMS-III)	Batería completa para la valoración de memoria: Memoria operativa, a corto y largo plazo con material visual y verbal. Varios tipos de recuerdo; Ítems sobre memoria de caras; Aprendizaje asociativo.
BNT	Tarea de denominación que permite valorar la capacidad de acceso léxico y algunos componentes de memoria semántica
BTA	Tarea atencional que permite valorar atención selectiva, alterna y sostenida
FAS	Permite valorar procesos de fluidez verbal y generación de respuestas
Trail Making Test (TMT)	Permite evaluar procesos de atención alternante y aporta información sobre la capacidad de rastreo visual y velocidad de procesamiento
Test de Stroop	Permite valorar procesos de atención selectiva y procesos de control inhibitorio
Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)	Permite evaluar procesos de flexibilidad mental de adaptación de la respuesta del sujeto a los cambios del contexto
Torre de Hanoi	Permite valorar procesos ejecutivos en torno a la solución de problemas y la planificación
Test del Zoo (BADS)	Permite valorar procesos ejecutivos en torno a la solución de problemas y la planificación de manera altamente ecológica
Test de los Cinco Dígitos	Permite valorar la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal, la atención sostenida, la atención selectiva, la capacidad de inhibición y la flexibilidad mental
Prueba de Cancelación (“Test Barcelona”)	Permite valorar la atención selectiva a nivel viso-espacial y la capacidad de rastreo visual.
(2) PROTOCOLO DE EVALUACIÓN FUNCIONAL	
Índice de Competencia del Paciente (ICP).	
Cuestionario DEX (de la Bateria BADS).	
(3) PROTOCOLO DE EVALUACIÓN CONDUCTUAL Y EMOCIONAL	
Escala	DESCRIPCIÓN
Inventario de comportamiento Frontal (FBI)	Este inventario permite valorar con una escala de intensidad el cambio de personalidad del paciente.

que debe ser atendido en cada caso. En el segundo ensayo (que dura 500 ms) el sujeto debe codificar (memorizar) la disposición y el color de los cuadrados del hemisferio que haya señalado la flecha anterior (omitiendo por completo los cuadrados del otro hemisferio). En el tercer ensayo (que dura 500 ms) el sujeto debe decidir si los cuadrados que aparecen en el mismo hemisferio atendido previamente son iguales o diferentes, de acuerdo al color y disposición espacial del grupo de cuadrados del hemisferio correspondiente. En cada caso debe apretar botones diferentes para lo cual es entrenado previamente. El tiempo de intervalo entre la segunda y la tercera pantalla es el periodo de mantenimiento (de 1200 ms). Esta tarea permite poner en marcha procesos cognitivos de atención sostenida y selectiva, memoria operativa viso-

espacial, procesos de control inhibitorio y capacidad de rastreo visual.

Protocolo de registro de actividad biomagnética mediante MEG.

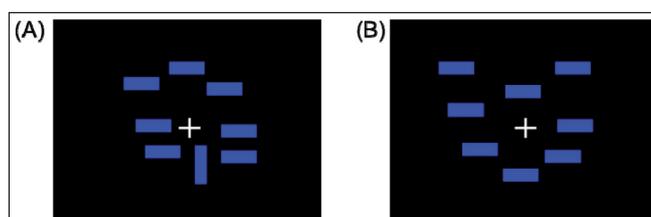


Figura 1: Paradigma de búsqueda visual.

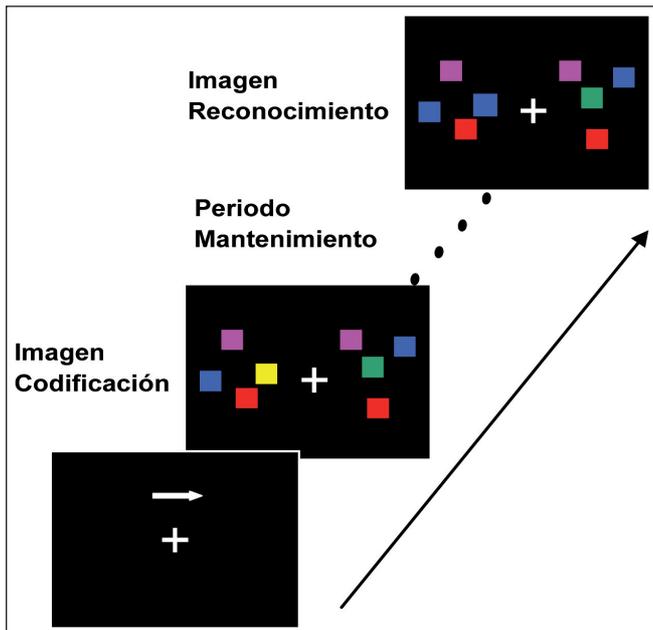


Figura 2: Paradigma de memoria operativa visoespacial.

Programa de rehabilitación neuropsicológica: El programa de RN se llevó a cabo en sesiones individuales de cuarenta y cinco minutos de duración con una frecuencia de tres sesiones semanales. Estuvo adaptado a las necesidades individuales de cada paciente, de modo que tanto los objetivos como la metodología fueron seleccionados según los síntomas cognitivos y conductuales, el rendimiento funcional, las características psicosociales y del entorno social y familiar. En algunos casos la RN fue combinada con otros tipos de intervención neurorrehabilitadora (fisioterapia, terapia ocupacional o logopedia) según las necesidades y la presencia o no de otras alteraciones de tipo motor, funcional o lingüístico. Según la gravedad y el tipo de déficit se llevaron a cabo estrategias de restitución o compensación mediante ejercicios de laboratorio, ejercicios de la vida cotidiana, pautas de sustitución, entrenamiento en ayudas externas, modificación ambiental o técnicas de modificación de conducta, con el objetivo de conseguir la máxima generalización de los avances y la máxima funcionalidad en las intervenciones, potenciar la máxima autonomía de los pacientes, promover el máximo reajuste y el correcto manejo de familiares y favorecer el ajuste de expectativas de futuro (en pacientes y familiares).

Análisis de datos: hasta el momento actual hemos podido analizar los datos relacionados con resultados neuropsicológicos y con la actividad biomagnética cerebral del estado basal.

6. MÉTODOS DE ANÁLISIS

6.1. Análisis estadístico

Con el objetivo de aumentar la potencia estadística y reducir el efecto de la distribución no-Gaussiana se normalizaron los valores de conectividad mediante una transfor-

mación logarítmica [38]. Se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis para comparar el grupo de controles, el grupo pre y el grupo post con $p < 0.05$. Los datos neuropsicológicos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 15.0, utilizando una anova ($p < 0.05$) con el objetivo de detectar diferencias entre el grupo control y cada uno de los estados del grupo de pacientes (pre y post). Además, se llevó a cabo una comparación entre los estados pre y post del grupo de pacientes mediante el mismo tipo de análisis estadístico.

6.2. Conectividad funcional

La teoría Wavelet permite realizar una representación tiempo-frecuencia de la señal, en este caso de cada uno de los 148 registros MEG, y estimar la interacción espectral mediante la coherencia wavelet (Figura 1A). Puesto que contamos con un segmento de tiempo, en este caso de 12 segundos, podemos promediar el nivel de sincronización a lo largo del tiempo, dando lugar a la coherencia wavelet global dependiente de la coherencia wavelet entre las señales estudiadas en una frecuencia y punto de tiempo dado. Los 148 sensores han sido agrupados en 5 regiones cerebrales, Frontal (F), Central (C), Temporal Derecho (TD), Temporal Izquierdo (TI), y Occipital (O). De acuerdo a esta agrupación definimos conexiones locales (dentro de una misma área) y conexiones a larga distancia (entre dos áreas): (F-C, F-TD, F-TI, F-O, C-TD, C-TI, C-O, TI-TD, O-TD, O-TI). La coherencia global ha sido promediada por bandas espectrales en los siguientes rangos: δ [1-4] Hz; θ [4-8] Hz; α [8-13] Hz; y β [13-30] Hz (Figura 1C).

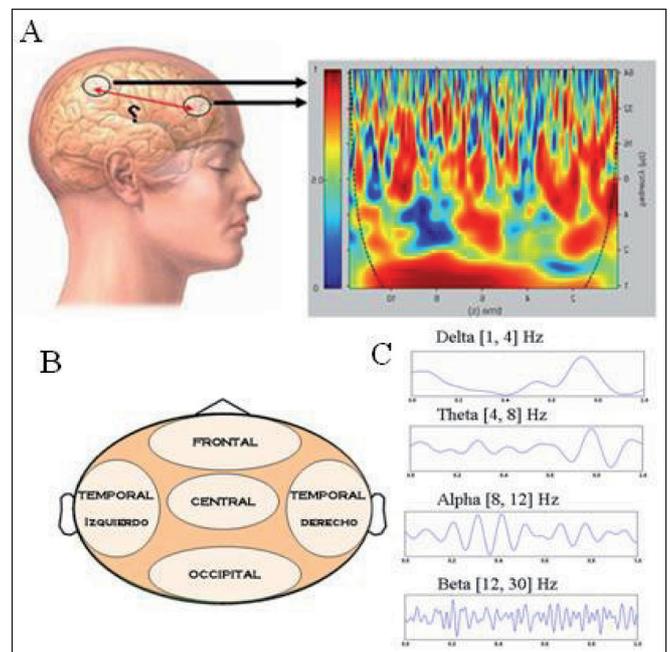


Figura 3: A) La interacción entre dos áreas cerebrales puede expresarse como su nivel de sincronización, medida en este caso por la coherencia wavelet (representación tiempo-frecuencia). B) Los 148 puntos de registro MEG han sido espacialmente agrupados en 5 regiones cerebrales (Frontal, Temporal derecho, Temporal izquierdo, Central y Occipital). C) Los valores de sincronización se han promediado en las bandas de frecuencia estándar: delta, theta, alpha y beta.

7. RESULTADOS

Parte de estos resultados son los que se han incluido en el artículo destinado a la publicación en la revista "Trauma".

7.1. Resultados Neuropsicológicos

Los resultados de la primera evaluación del grupo de pacientes, antes de llevar a cabo el programa de rehabilitación neuropsicológica, son significativamente inferiores que los del grupo control en la mayoría de los tests empleados (ver Tablas 2 y 3). Sin embargo se produce un cambio entre las condiciones pre y post del grupo de pacientes: tras llevar a cabo el programa de RN gran parte de los resultados neuropsicológicos (de test cognitivos y escalas funcionales) mejoran, con un incremento en la ejecución y una reducción en los tiempos de reacción. Finalmente, la comparación entre la condición post-rehabilitación del grupo de pacientes y el grupo control revela una reducción de las diferencias estadísticas observadas inicialmente (ver Tablas 3 y 4).

7.2. Resultados Neurofisiológicos

El valor de la sincronización, y más importante, su desviación respecto a valores normales, es un reflejo de la alteración sufrida por el cerebro y sus redes después de una lesión cerebral. Para cuantificar los cambios debidos al TCE y su posterior recuperación calculamos los valores de la coherencia wavelet en las diferentes bandas espectrales y en las conexiones locales (dentro de una misma región cerebral) y a larga distancia (entre áreas cerebrales). Observamos dos fenómenos, por un lado el TCE produce un aumento de la sincronización en las ondas lentas (Delta y Theta) y, por otro lado, contrariamente, una disminución de la sincronización en ondas rápidas (Alpha y Beta). Después de la rehabilitación se observa un acercamiento a los niveles control, ya sea disminuyendo la conectividad en ondas lentas o aumentándola en ondas más rápidas. La figura 4 muestra el efecto del TCE sobre la sincronización y su posterior recuperación.

En la banda Delta se observa una reducción (después de la rehabilitación) de las conexiones locales en la región frontal del 60% y en la occipital del 84%. Respecto a la

Tabla 3. Media y Desviación Stándart de los resultados de las pruebas neuropsicológicas en las condiciones pre y post rehabilitación y en el grupo control. El "asterisco" (*) refleja diferencias estadísticas ($p < 0.05$) con el grupo control. El "Punto negro" (•) indica diferencias estadísticas entre las condiciones pre y post rehabilitación del grupo de pacientes.

	Grupo Pacientes (PRE)		Grupo Pacientes (POST)		Grupo Control	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
TMT-B (Tiempo en segundos)	191*•	58.6	123.4*•	66.74	62.5	16.58
BTA	9.5*•	3.43	15.13•	4.52	16.10	2.96
Stroop (Interferencia)	6.06	9.7	3.82	8.16	1,01	5.27
Zoo Test (Punt. Directa Versión 1)	0.14*•	5.9	4•	10.45	6.5	3.06
Zoo Test (Puntuación Perfil Total)	0.43*•	1.51	3•	1.82	3.2	1.10
T. Hanoi (Tiempo en segundos)	90.38	74.9	26.4	18.03	28.2	21.75
WCST (Nivel Conceptual)	67*	20	77.56*	18.95	85.5	5.29
WCST (Respuestas Perseverativas)	16*•	10.13	9.11*•	4.93	6.4	2.27
FAS	18*•	10.15	27.56*•	10.19	46.6	10.93
WMSR (Dígitos Inversos)	3*	1.85	4.3	0.94	5.6	0.96
WMSR (Memoria Lógica I)	18*•	5.42	27.67*•	4.89	33.7	4.27
WMSR (Memoria Lógica II)	12*•	10.05	19.89•	10.30	30.3	5.57
WAIS (Figuras Incompletas)	19*•	4.24	21.60•	2.06	21.5	1.84
WAIS (Vocabulario)	42*•	8.8	50.22•	7.03	52.1	4.01
WAIS (Clave Números)	35*	20.24	64.80	27.42	91.2	13.66
WAIS (Semejanzas)	19*•	4.76	23.89•	5.16	25.6	3.80
WAIS (Cubos)	33*•	12.54	45.90•	14.27	51.7	10.04
WAIS (Aritmética)	11*•	3.83	14•	4.21	16.6	2.87
WAIS (Matrices)	19*	5.85	20.50	5.83	20.7	2.66
WAIS (Dígitos)	11*•	3.55	14.33•	2.5	19	2.44
WAIS (Información)	17*•	5.45	18.11*•	5.34	21	2.21
WAIS (Historietas)	10*	5.16	15.70	4.6	17.2	3.22
WAIS (Comprensión)	19*	4.77	22.22*	3.49	26.5	2.36
WAIS (Búsqueda Símbolos)	16*	7.16	25.40*	7.76	40.6	3.90
WAIS (Letras y Números)	8*	2.39	9.33*•	2.45	12.4	1.23
ICP (Ind Competencia Paciente)	107*•	15.43	127.40*•	14.28	140.5	7.44

Tabla 4. Media y desviación estándar en algunos índices del WAIS-III y de la Escala de Memoria Wechsler-R en los estados pre y post del grupo de pacientes y en el grupo control. El "asterisco" (*) refleja diferencias estadísticas ($p < 0.05$) con el grupo control. El "Punto negro" (●) indica diferencias estadísticas entre las condiciones pre y post rehabilitación del grupo de pacientes.

	Grupo Pacientes (PRE)		Grupo Pacientes (POST)		Grupo Control	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
WAIS (CI Verbal)	91* ●	12.56	106.4* ●	13.55	118.3	6.6
WAIS (CI Manipulativo)	83* ●	16.05	102.4 ●	20.76	114.6	6.91
WAIS (CI Total)	86* ●	14.30	105.9* ●	16.16	117.7	5.62
WAIS (Ind. Comprensión Verbal)	97* ●	12.68	110.9 ●	15.02	117	9.3
WAIS (Ind Organización Perceptiva)	92*	19.70	109.3	18.19	112.4	8.03
WAIS (Ind Memoria Operativa)	81* ●	14.26	94.44* ●	13.21	113.6	6.12
WAIS (Ind Veloc. Procesamiento)	66* ●	10.5	85.10* ●	13.89	115.6	9.78
WMSR (Índice Atención)	74*	22.86	91.4*	12.62	108.6	9.57
WMSR (Índice Memoria General)	79* ●	14.43	104.22* ●	14.22	121.9	9.75
WMSR (Índice Recuerdo Diferido)	77*	25.51	98.11	26.63	120.8	11.16

conexiones intra-área se observa una reducción del 80% en Frontal-Occipital, del 85% en Temporal derecho-Occipital, y del 76% en Temporal izquierdo-Occipital. En la banda Theta hay una reducción del 13% en las conexiones locales en Occipital, y del 40% en las conexiones

entre Frontal-Central y del 30% en Frontal-Occipital. En la banda Alpha, al contrario las conexiones aumentan su valor después de la rehabilitación, aumentando un 31% en las conexiones locales en Frontal, un 64% en las conexiones a larga distancia entre Frontal-Central, 90% Temporal

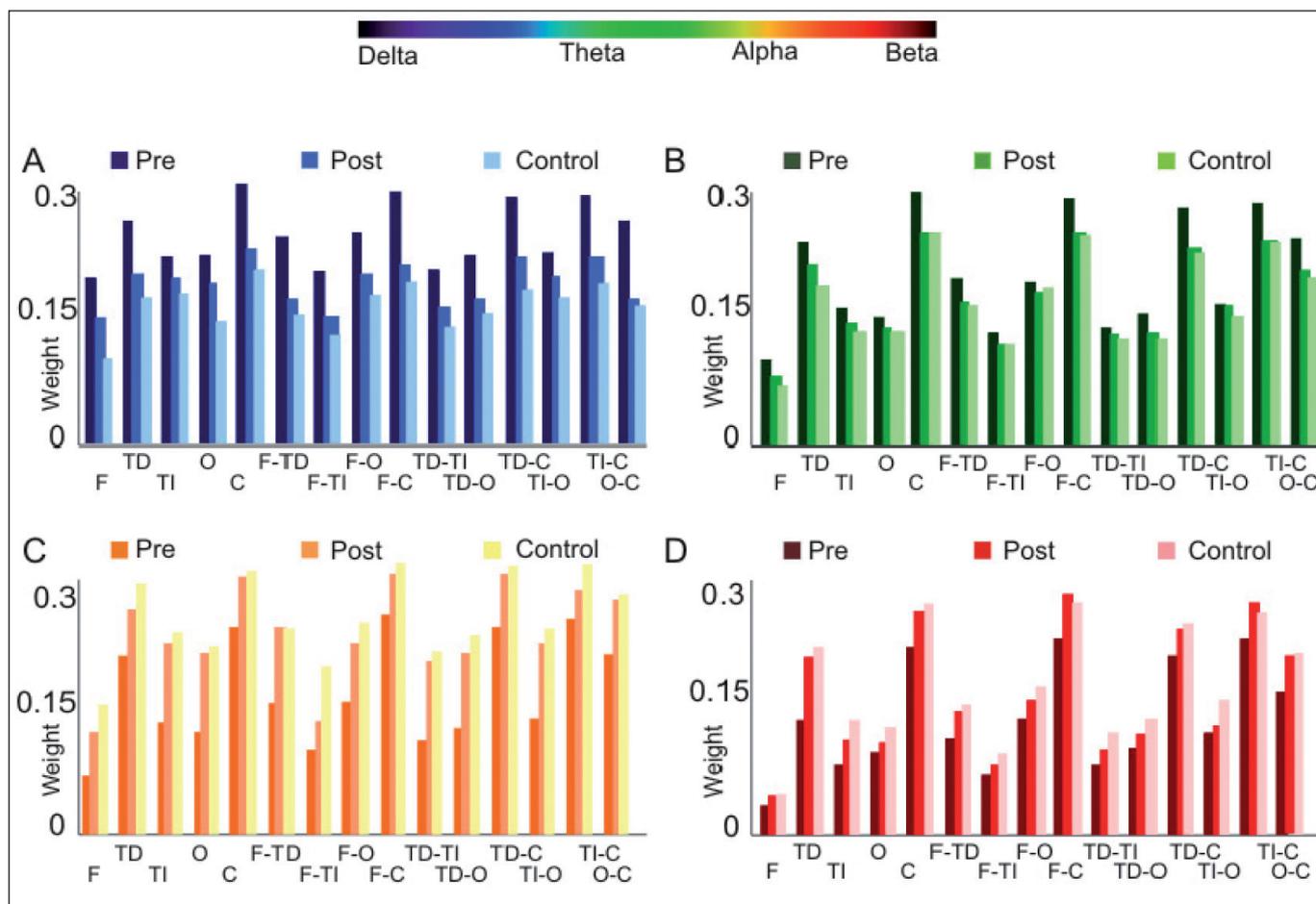


Figura 4: Valores de sincronización medidos en los pacientes del estudio pocos meses después de sufrir un TCE (Pre), los mismos después de llevar a cabo RN (Post) y los sujetos control. Se muestran los valores de sincronización de las conexiones locales (dentro de una misma área, F, TD, TI, C y O) y conexiones a larga distancia (entre dos áreas): (F-C, F-TD, F-TI, F-O, C-TD, C-TI, C-O, TI-TD, O-TD, O-TI) en las cuatro bandas espectrales estudiadas: Delta (A), Theta (B), Alpha (C) y Beta (D).

derecho-Central, un 65% en Temporal Izquierdo-Central y un 57% en Occipital-Central. En la banda Beta se observa un aumento de las conexiones del 12% en Frontal, y 24% en Occipital, y de un 70% en las conexiones a larga distancia en Temporal derecho-Central.

Como muestra la figura 4 los valores de sincronización reflejan tanto el daño sufrido por la red tras el TCE, como su posterior recuperación (entendiendo recuperación en términos de acercamiento a los niveles de controles) después de la rehabilitación. Sin embargo, no sólo el valor de la sincronización puede verse alterado. El número de conexiones es un parámetro que caracteriza la red desde el punto de vista de su topología y por tanto es de fundamental importancia para los procesos que subyacen la formación de redes. En este trabajo estamos más interesados en estudiar cómo se reorganiza la red después de la rehabilitación neuropsicológica, que en el estudio de la

alteración producida por el TCE (sobre dicha red). Para ello estudiamos cómo cambia el número de conexiones en la red antes y después de la rehabilitación, comparando con los sujetos control. El número de conexiones se representa como la densidad de conexiones, teniendo en cuenta el número máximo de conexiones que puede haber entre áreas (Figuras 5 y 6).

Al igual que sucediese con el grado de acoplo (figura 4), el número de conexiones es mayor en las bandas lentas de la condición Pre (pacientes antes de la rehabilitación). Después de la rehabilitación, la densidad de conectividad disminuye, aproximándose a los niveles control. De forma contraria, en las bandas de frecuencia más rápidas el número de conexiones disminuye tras el TCE, aumentando después de la rehabilitación. Ambos parámetros que caracterizan la red, el número de conexiones y su fuerza de acoplo se ven alterados de forma simultánea

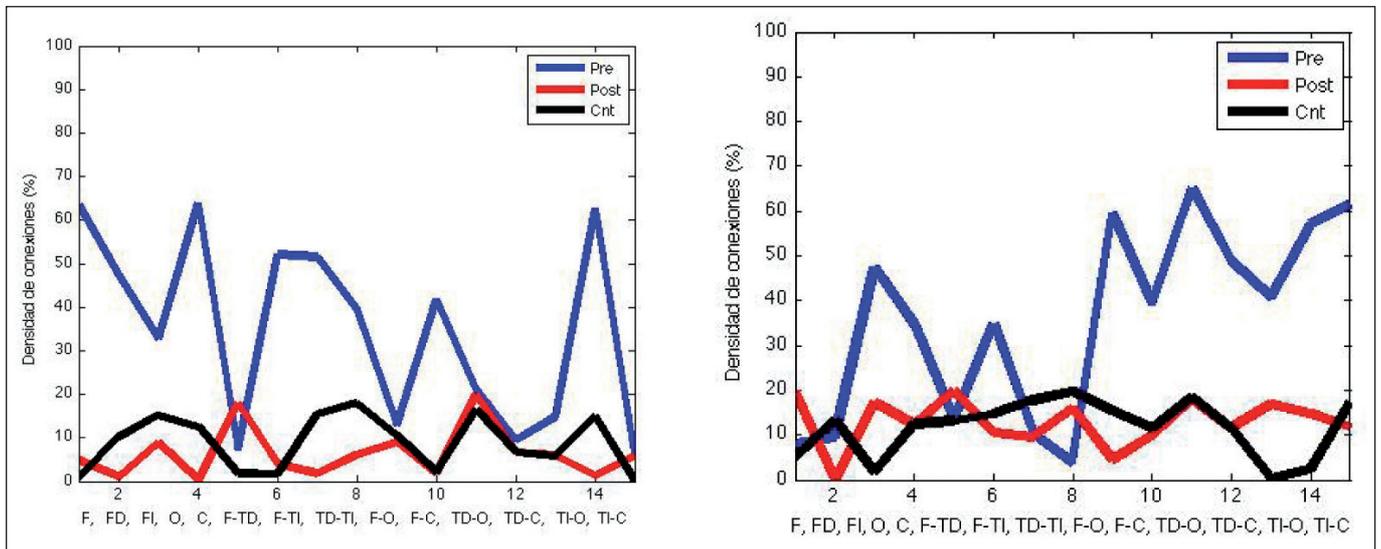


Figura 5: Densidad de número de conexiones para las bandas Delta y Theta, en los pacientes antes (Pre) y después (Post) de la rehabilitación, y sujetos controles.

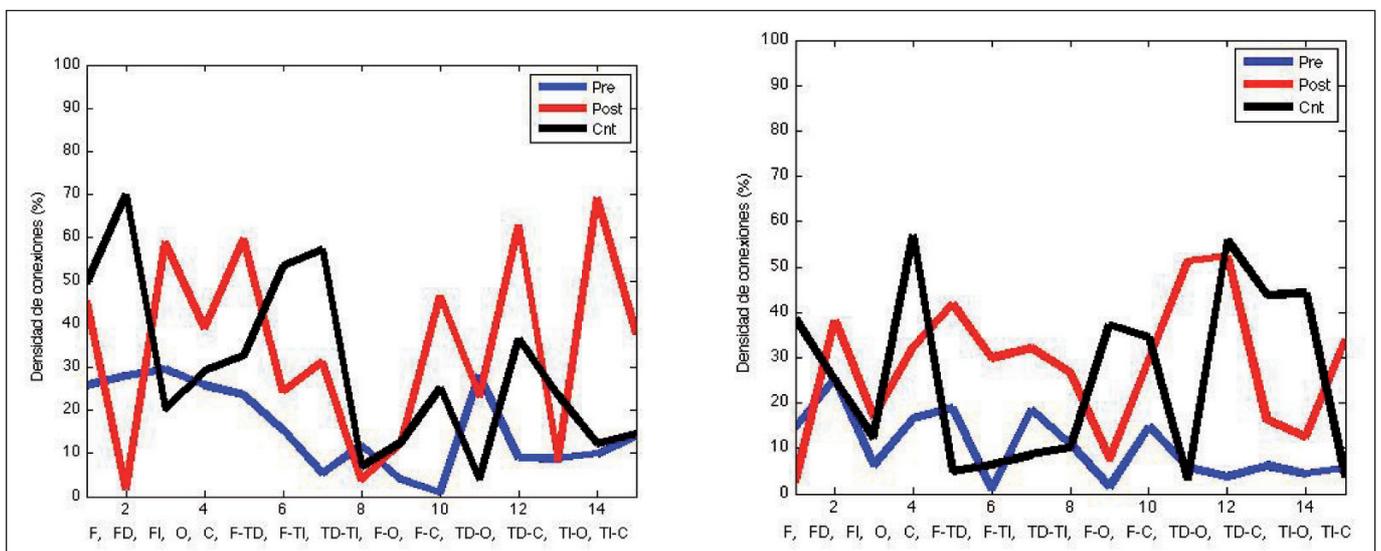


Figura 6: Densidad de número de conexiones para las bandas Alpha y Beta, en los pacientes antes (Pre) y después (Post) de la rehabilitación, y sujetos controles.

tras la lesión. Sin embargo, como se deduce de las gráficas 5 y 6, uno de esos dos parámetros puede influir más que el otro en la recuperación de los pacientes, entendiendo recuperación como aproximación al nivel control. En la banda Delta predomina a nivel local un efecto de disminución del número de conexiones, sin embargo en las conexiones a larga distancia es el valor del acoplo el parámetro que evoluciona más favorablemente. De forma contraria, en la banda Theta a nivel local predomina el efecto del valor de las conexiones. Y la recuperación de las conexiones a larga distancia en la banda Alpha está relacionada con el aumento en el número de conexiones, de forma similar a lo ocurrido en la banda Beta.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beason-Held LL, Kraut MA, Resnick SM. Stability of default-mode network activity in the aging brain. *Brain Imaging Behav.* 2009; 14; 3 (2): 123-131.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., Felicetti, T., Giacino, J. T., Harley, J. P., Harrington, D. E. et al (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*, 81, 1596-615.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Malec, J. F., Langenbahn, D. M., Felicetti, T., Kneipp, S., Ellmo, W., Kalmar, K., Giacino, J. T., Harley, J. et al.(2005). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*, 86, 1681-92.
- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *PNAS* 2006; 103 (37): 13848-13853.
- Eames, P., Wood, R. (2003). Episodic disorders of behaviour and affect acquired brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 13 (1-2), 241-258.
- Evans CC, Sherer M, Nakase-Richardson R, Mani T, Irby JW Jr. (2008). Evaluation of an interdisciplinary team intervention to improve therapeutic alliance in post-acute brain injury rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil* 23(5), 329-38.
- Grady, C. L., and Kapur, S. (1999). The use of neuroimaging in neurorehabilitative research. In *Cognitive Neurorehabilitation*.
- Maestu, F., Campo, P., Del Rio, D., Moratti, S., Gil-Gregorio, P., Fernandez, A., Capilla, A., and Ortiz, T. (2008a). Increased bi-magnetic activity in the ventral pathway in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 119, 1320-1327.
- Maestu, F., Campo, P., Gil Gregorio, P., Fernandez, S., Fernandez, A., and Ortiz, T. (2006). Medial temporal lobe neuro-magnetic hypoactivation and risk for developing cognitive decline in elderly populations: a two years follow-up study. *Neurobiology of aging* 27, 32-37.
- Maestu, F., Fernandez, A., Simos, P. G., Gil-Gregorio, P., Amo, C., Rodriguez, R., Arrazola, J., and Ortiz, T. (2001). Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 12, 3917-3922.
- Maestú, F., Fernandez, A., Simos, P. G., Lopez Ibor, M. I., Campo, P., Criado, J., Rodriguez Plancas, A., Ferre, F., Amo, C., and Ortiz, T. (2004a). Profiles of brain magnetic activity during memory task in patients with Alzheimer's disease and in non-demented elderly subjects, with or without depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 75, 1160-1162.
- Maestu, F., Ortiz, T., Fernandez, A., Amo, C., Martin, P., Fernandez, S., and Sola, R. G. (2002). Spanish language mapping using MEG: a validation study. *Neuroimage* 17, 1579-1586.
- Maestu, F., Saldaña, C., Amo, C., Gonzalez-Hidalgo, M., Fernandez, A., Fernandez, S., Mata, P., Papanicolaou, A., and Ortiz, T. (2004b). Can small lesions induce language reorganization as large lesions do? *Brain Lang* 89, 433-438.
- Maestu, F., Simos, P. G., Campo, P., Fernandez, A., Amo, C., Paul, N., Gonzalez-Marques, J., and Ortiz, T. (2003b). Modulation of brain magnetic activity by different verbal learning strategies. *Neuroimage* 20, 1110-1121.
- Maestu, F., Simos, P. G., Campo, P., Paul, N., Capilla, A., Fernandez, S., Fernandez, A., Amo, C., Gonzalez-Marques, J., and Ortiz, T. (2005). Prefrontal brain magnetic activity: effects of memory task demands. *Neuropsychology* 19, 301-308.
- Munoz-Céspedes, J. M., Ríos-Lago, M., Paúl, N., and Maestú, F. (2005). Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults. *Neuropsychol Rev* 15, 169-183.
- Sarajuuri JM, Kaipio ML, Koskinen SK, Niemelä MR, Servo AR, Viikari JS. (2005). Outcome of a comprehensive neurorehabilitation program for patients with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 86(12), 2296-302.
- Strangman, G., O'Neil-Pirozzi, T. M., Burke, D., Cristina, D., Goldstein, R., Rauch, S. L., Savage, C. R., and Glenn, M. B. (2005). Functional neuroimaging and cognitive rehabilitation for people with traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 84, 62-75.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. (2003). Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain*, 126 (Pt 6), 1430-1448.
- Ward, NS, Brown, MM, Thompson, A J, and Frackowiak, RS (2006). Longitudinal changes in cerebral response to proprioceptive input in individual patients after stroke: an fMRI study. *Neurorehabil Neural Repair* 20, 398-405.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este proyecto. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.

9. ANEXOS

Anexo 1: PROTOCOLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTES

CONSENTIMIENTO INFORMADO INCLUSIÓN EN LA MUESTRA DE INVESTIGACIÓN

“Estudio de la reorganización de la conectividad cerebral tras rehabilitación neuropsicológica en pacientes con traumatismo cráneo-encefálico”

Descripción del proceso

El daño cerebral producido por un Traumatismo Craneoencefálico (TCE) implica una serie de cambios estructurales, fisiológicos y funcionales en la actividad del Sistema Nervioso Central que genera la aparición de alteraciones cognitivas, motoras, conductuales y funcionales. Dichas alteraciones dificultan la readaptación social y laboral de muchas de estas personas. Este estudio pretende valorar los cambios neurofuncionales producidos por la rehabilitación neuropsicológica en este grupo de pacientes con el objeto de aumentar el conocimiento sobre los efectos de la neuro-rehabilitación y mejorar el proceso de intervención terapéutica.

Los pasos a seguir serán los siguientes:

- Antes del inicio del programa de neurorehabilitación se llevará a cabo una primera evaluación neuropsicológica (cognitiva, conductual y funcional) y un registro Magnetoencefalográfico (MEG).
- Transcurrido el periodo de tratamiento en el Centro de Rehabilitación se efectuará una segunda evaluación neuropsicológica y un nuevo estudio MEG.

A continuación se explican las características generales de los procedimientos de evaluación aplicados:

Centros donde se llevará a cabo el estudio

Todo el proceso relacionado con la evaluación neuropsicológica y la rehabilitación neuropsicológica se llevará a cabo en el Centro LESCER en las condiciones habituales y siguiendo los protocolos establecidos por este centro.

Todo el proceso relacionado con el estudio magnetoencefalográfico se realizará en el Centro MEG “Doctor Pérez Moredro” que se encuentra localizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Evaluación y Rehabilitación Neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica consiste en una batería de pruebas que permiten valorar diferentes procesos cognitivos (atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, percepción, etc.). El objetivo es conocer el estado cognitivo, conductual, emocional y funcional del paciente, esto es, conocer tanto los procesos neuropsicológicos conservados como los procesos neuropsicológicos alterados (que estén repercutiendo desfavorablemente en la vida cotidiana). Esto nos permite elaborar programas de rehabilitación ajustados a las necesidades neuropsicológicas del paciente y relevantes para su vida.

La rehabilitación neuropsicológica se llevará a cabo de forma individualizada siguiendo el protocolo habitual del Centro LESCER de Madrid diseñado por los Neuropsicólogos de este centro dentro del programa de neurorehabilitación. Consiste en un programa de intervención cognitiva y conductual a través del que se intenta rehabilitar y/o compensar tanto los déficit cognitivos y conductuales que presenta el paciente como la discapacidad provocada por dichos déficit.

Estudio Magnetoencefalográfico

A) Generalidades

La Magnetoencefalografía (MEG) permite conocer el tipo y el origen de los trastornos de la función cerebral. Mientras que con los precedentes estudios electroencefalográficos se registraban las corrientes eléctricas cerebrales a partir de electrodos colocados en la superficie de la cabeza, la MEG mide los campos magnéticos asociados a la actividad eléctrica cerebral. Los sensores MEG están situados libres de contacto en varios puntos de la cabeza simultáneamente registrando con una sonda muy sensible.

De este modo se pueden localizar exactamente los trastornos de la función cerebral para posibilitar un posterior tratamiento.

Con la MEG se pueden medir campos magnéticos muy pequeños del cerebro sin la necesidad de aplicarle sustancias radioactivas ni radiación externa (rayos-x).

Este método es totalmente inofensivo y no ocasiona ningún efecto secundario.

B) Objeto de estudio

Con la ayuda de la MEG se puede aclarar tanto los trastornos de la función cerebral como el lugar claro de su origen. Por otro lado a causa de los resultados de la investigación se podría derivar una terapia consecuente.

C) Realización del estudio

La MEG se realiza en una habitación especial. Usted permanecerá en una cámara protegida contra las interferencias de los campos magnéticos externos. La actividad magnética de su cerebro será registrada por los sensores de la superficie que cubren su cabeza.

Para registrar exactamente la posición de su cabeza y para unir los resultados de la MEG en las imágenes de la resonancia magnética (RM) se limitará el contorno de su cabeza con un lápiz digital.

Durante el registro deberá estar lo más tranquilo posible y permanecer relajado sin realizar movimientos. La duración mínima de la prueba es aproximadamente de una hora.

D) Criterios de exclusión

No puede registrarse en la MEG si se ha realizado una resonancia magnética (RM) en las 48 horas previas a este estudio.

Deberá desprenderse de todo objeto metálico en las cercanías del aparato de medida.

Conteste a las siguientes preguntas:

- ¿Es portador de un marcapasos cardiaco, prótesis metálicas o aparatos de estimulación acústica, o de algún objeto como los que se indican en la parte posterior de esta hoja?
- ¿Lleva prótesis metálicas de corrección dental?
- ¿Ha sido operado de la cabeza?

Relación de objetos que pueden contraindicar o interferir un examen de MEG:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| - marcapasos | - prótesis ortopédicas |
| - grapas para aneurismas cerebrales | - prótesis de oído |
| - grapas quirúrgicas | - prótesis de globo ocular |
| - válvulas de derivación | - prótesis dental |
| - suturas metálicas | - otras prótesis (vascular, biliar, etc.) |
| - filtros vasculares | - bala, perdigón, metralla |
| - alambres de embolización | - esquirla metálica ocular u orbitaria |
| - catéteres | - dispositivo intrauterino |
| - neuroestimuladores | - estimulador de crecimiento óseo |
| - bomba de infusión de medicamentos | - diagrama |
| - prótesis metálica cardiaca | - tatuaje |

Se comparará el resultado de estas pruebas antes y después de la rehabilitación, lo cual nos proporcionará información acerca de los mecanismos de recuperación cerebral. Esto servirá para comprobar mediante datos objetivos los cambios cerebrales producidos por la neurorehabilitación y aportará más información sobre la evolución tanto de su lesión como las de otros pacientes en el futuro.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

DECLARACIÓN

Del Paciente:

D./Dña. _____ con D.N.I. nº: _____, de _____ años de edad, en pleno uso de mis facultades mentales, en calidad de paciente manifiesto que:

Representante o tutor:

D./Dña. _____ con D.N.I. número: _____, de _____ años de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que como representante y/o tutor del paciente (parentesco: _____):

Declaro haber sido informado de forma satisfactoria por D./Dña.

de los siguientes puntos:

- **qué es,**
- **cómo se realiza,**
- **para qué sirve,**
- **riesgos existentes, posibles molestias y complicaciones al procedimiento propuesto.**

Y doy el consentimiento para la realización de los estudios de neuroimagen necesarios (mediante MEG) relacionados con el proyecto de investigación ya mencionado.

Este consentimiento puede retirarse en cualquier momento.

Madrid, a ___ de _____ de 200__

Firma del Paciente/Representante/Tutor

Identificación y firma del profesional que informa

Anexo 2: PROTOCOLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CONTROLES

CONSENTIMIENTO INFORMADO INCLUSIÓN EN LA MUESTRA DE INVESTIGACIÓN

“Estudio de la reorganización de la conectividad cerebral tras rehabilitación neuropsicológica en pacientes con traumatismo craneo-encefálico”

Descripción del proceso

El daño cerebral producido por un Traumatismo Craneoencefálico (TCE) implica una serie de cambios estructurales, fisiológicos y funcionales en la actividad del Sistema Nervioso Central que genera la aparición de alteraciones cognitivas, motoras, conductuales y funcionales.

Dichas alteraciones dificultan la readaptación social y laboral de muchas de estas personas. Este estudio pretende valorar los cambios neurofuncionales producidos por la rehabilitación en este grupo de pacientes con el objeto de aumentar el conocimiento sobre los efectos de la neuro-rehabilitación y mejorar el proceso de intervención terapéutica.

Para ello se necesitan personas sanas con las que comparar la información obtenida de las personas con TCE.

Procedimiento con los sujetos que actúan de “control”: deberán realizar una evaluación neuropsicológica y un registro MEG.

Centros donde se llevará a cabo el estudio

Todo el proceso relacionado con la evaluación neuropsicológica se llevará a cabo en el Centro LESCER en las condiciones habituales y siguiendo los protocolos establecidos por este centro.

Todo el proceso relacionado con el estudio magnetoencefalográfico se realizará en el Centro MEG “Doctor Pérez Mogro” que se encuentra localizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

A continuación se explican las características generales de los procedimientos aplicados:

Evaluación Neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica consiste en una batería de pruebas que permiten valorar diferentes procesos cognitivos (atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, percepción, etc.). El objetivo es conocer el estado cognitivo, conductual, emocional y funcional, esto es, conocer tanto los procesos neuropsicológicos conservados como los procesos neuropsicológicos alterados (que estén repercutiendo desfavorablemente en la vida cotidiana). Esto nos permite elaborar programas de rehabilitación ajustados a las necesidades neuropsicológicas del paciente y relevantes para su vida.

Estudio Magnetoencefalográfico

Generalidades

La Magnetoencefalografía (MEG) permite conocer el tipo y el origen de los trastornos de la función cerebral. Mientras que con los precedentes estudios electroencefalográficos se registraban las corrientes eléctricas cerebrales a partir de electrodos colocados en la superficie de la cabeza, la MEG mide los campos magnéticos asociados a la actividad eléctrica cerebral. Los sensores MEG están situados libres de contacto en varios puntos de la cabeza simultáneamente registrando con una sonda muy sensible.

De este modo se pueden localizar exactamente los trastornos de la función cerebral para posibilitar un posterior tratamiento.

Con la MEG se pueden medir campos magnéticos muy pequeños del cerebro sin la necesidad de aplicarle sustancias radioactivas ni radiación externa (rayos-x).

Este método es totalmente inofensivo y no ocasiona ningún efecto secundario.

Objeto de estudio

Con la ayuda de la MEG se puede aclarar tanto los trastornos de la función cerebral como el lugar claro de su origen. Por otro lado a causa de los resultados de la investigación se podría derivar una terapia consecuente

Realización del estudio

La MEG se realiza en una habitación especial. Usted permanecerá en una cámara protegida contra las interferencias de los campos magnéticos externos. La actividad magnética de su cerebro será registrada por los sensores de la superficie que cubren su cabeza.

Para registrar exactamente la posición de su cabeza y para unir los resultados de la MEG en las imágenes de la resonancia magnética (RM) se limitará el contorno de su cabeza con un lápiz digital.

Durante el registro deberá estar lo más tranquilo posible y permanecer relajado sin realizar movimientos. La duración mínima de la prueba es aproximadamente de una hora.

Se realizará un registro de actividad biomagnética cerebral en tres estados diferentes: un registro basal (2 minutos en estado de inactividad con ojos abiertos y otros 2 minutos en estado de inactividad con ojos cerrados) y dos registros de actividad con 2 tareas (en una se realiza un ejercicio muy simple de búsqueda visual y en otra se realiza un ejercicio sencillo de memoria).

Criterios de exclusión

No puede registrarse en la MEG si se ha realizado una resonancia magnética (RM) en las 48 horas previas a este estudio.

Deberá desprenderse de todo objeto metálico en las cercanías del aparato de medida.

Conteste a las siguientes preguntas:

- ¿Es portador de un marcapasos cardiaco, prótesis metálicas o aparatos de estimulación acústica, o de algún objeto como los que se indican en la parte posterior de esta hoja?
- ¿Lleva prótesis metálicas de corrección dental?
- ¿Ha sido operado de la cabeza?

Relación de objetos que pueden contraindicar o interferir un examen de MEG:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| – marcapasos | – prótesis ortopédicas |
| – grapas para aneurismas cerebrales | – prótesis de oído |
| – grapas quirúrgicas | – prótesis de globo ocular |
| – válvulas de derivación | – prótesis dental |
| – suturas metálicas | – otras prótesis (vascular, biliar, etc.) |
| – filtros vasculares | – bala, perdigón, metralla |
| – alambres de embolización | – esquirla metálica ocular u orbitaria |
| – catéteres | – dispositivo intrauterino |
| – neuroestimuladores | – estimulador de crecimiento óseo |
| – bomba de infusión de medicamentos | – diagrama |
| – prótesis metálica cardiaca | – tatuaje |

Se comparará el resultado de estas pruebas con los resultados de los pacientes antes y después de la rehabilitación, lo cual nos proporcionará información acerca de los mecanismos de recuperación cerebral. Esto servirá para comprobar mediante datos objetivos los cambios cognitivos y cerebrales producidos por la neurorrehabilitación y aportará más información sobre la evolución de la lesión de los pacientes.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE: _____

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

D./Dña. _____
con D.N.I. nº: _____, de _____ años de edad, en pleno uso de mis facultades mentales, en
calidad de sujeto control declaro:

Haber sido informado de forma satisfactoria por D./Dña.

de los siguientes puntos:

- **qué es,**
- **cómo se realiza,**
- **para qué sirve,**
- **riesgos existentes, posibles molestias y complicaciones al procedimiento propuesto.**

Y doy el consentimiento para la realización de los estudios cognitivos (mediante evaluación neuropsicológica) y de neuroimagen (mediante MEG) relacionados con el proyecto de investigación ya mencionado.

Este consentimiento puede retirarse en cualquier momento.

Madrid, a ___ de _____ de 20__

Firma del Participante

Identificación y firma del profesional que informa

Anexo 3: FICHA DE CHEQUEO DE LAS PRUEBAS REALIZADAS

Nombre del Paciente: _____

DATOS PERSONALES Y ETIOLÓGICOS

Sex	Edad	Educ.	Lateralid	Glasgow	APT	T evol	Etiolog	localizac	Tto. Farmac

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN COGNITIVA

W A I S	FI			W M S	IO			F A S	F			G O A T			W C S T			C A N C E L		
	V				CM				A											
	CN				LP				S											
	S				D				1											
	CC				RV			2			B N T			B T A						
	A				ML			3												
	MA				AVe			T. H A N O I				S T R O O P			Z O O					
	D				SL-D				3											
	I				C			4												
	HI				FF															
	C				MVS															
	BS			T M T	A										5					
	L					B														
RO																				

DIANA															
At.S.S	FA	Om.S	TRS	At.S.C	FAC	Om.C	TRAS	At.D	FA	Om	TRD	At.D.Dis	At.D.Dis.Inc	At.D.Dis.Om	TRDis

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN FUNCIONAL

ICP		
Paciente	Familia	Terapeuta

DEX		
Paciente	Familia	Terapeuta

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN CONDUCTUAL Y EMOCIONAL

FBI		
------------	--	--

REGISTRO MEG

1		Fecha:
----------	--	---------------

2		Fecha:
----------	--	---------------

Anexo 4: FICHA DE DATOS DEL PACIENTE

FICHA DEL PACIENTE	Número:
---------------------------	----------------

Nombre y Apellidos:
Fecha Registro MEG 1:
Fecha Evaluación Neuropsicológica 1:
Fecha Registro MEG 2:
Fecha Evaluación Neuropsicológica 2:

Fecha de Nacimiento	Edad:
Nivel de Estudios	
Ocupación Laboral	
Dominancia manual	
Tipo de lesión	
Fecha de la lesión	
Meses desde la lesión	
GCS	
Duración del coma	
Duración de APT	
Localización de la lesión 1 (fecha/tipo de prueba)	
Localización de la lesión 2 (fecha/tipo de prueba)	
Otras localizaciones (fecha/tipo de prueba)	
Fecha ingreso LESCER	
Fecha alta LESCER	
Centros Rehab. Previos	
Tipo de rehab. Previa	
Tiempo Rehab. Previa	
Tratamiento farmacológico	
Alteraciones motoras	
Alteraciones perceptivas	

Anexo 5: FICHA DE RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

Nombre y Apellidos	
Fecha de la Evaluación	

WAIS-III							
	CIT	CIV	CIM	IMT	ICV	IVP	IOP
Indice							
Percentil							
ESCALA VERBAL				ESCALA MANIPULATIVA			
	PD	PT		PD	PT		
Información			Clave de números				
Vocabulario			Figuras Incompletas				
Comprensión			Búsqueda Símbolos				
Semejanzas			Cubos				
Dígitos			Historietas				
Aritmética			Matrices				
Letras y Números			Rompecabezas				

DENOMINACIÓN BOSTON (BNT)
Nº Respuestas correctas
Nº Elementos no nombrados
Nº Elementos nombrados por clave semántica
Nº Elementos nombrados por clave fonética

Test Cancelación - Barcelona

BTA (Brief Test of Attention)		
Números:	Letras:	Total:

TMT (Trail Making)		
	Tiempo	Errores
A (números)		
B (números y letras)		
A' (B/A)		

STROOP								
Palabras		Colores		Palabras Colores		PC'	INTERFERENCIA	
P. Direc	P. Tipic	P. Direc	P. Tipic	P. Direc	P. Tipic		P. Direc	P. Tipic

Test de los 5 Dígitos				
	Tiempo		Errores	
	P Directa	P Centil	P Directa	P Centil
LECTURA				
CONTEO				
ELECCIÓN				
ALTERNANCIA				
Inhibición				
Flexibilidad				

FAS (Fluidez Verbal)					
F	A	S	Animales	Frutas	Nombres propios
Total Fonética:			Total Semántica:		

WCST (Cartas de Wisconsin)		
	P. DIRECTA	PORCENTAJE
Ítems		
Categorías Completas		
Respuestas Correctas		
Errores		
Perseveraciones		
Errores perseverativos		
Nivel Conceptual		

Torre de Hanoi				
	Nº Movimientos	Tiempo	Error 1 en 1	Error Tamaño
3 piezas				
4 piezas				
3 piezas (2º)				
4 piezas (2º)				

Mapa del Zoo (BADS)		
	VERSIÓN 1	VERSIÓN 2
Tiempo Lectura		
Tiempo Planificación		
Tiempo Ejecución		
Puntuación de secuencia		
Errores		
Puntuación Directa		
Puntuación Perfil Total		

WMS-R (Escala de Memoria Wechsler Revisada)									
INDICES									
IMG:		IRD:		IMV:		IMV-E:		IAT:	
Dígitos directos		Dígitos inversos		Memoria visual directa		Memoria visual inversa			
PDirecta	Percentil	PDirecta	Percentil	PDirecta	Percentil	PDirecta	Percentil		
AMPLITUD DD:		AMPLITUD DI:		AMPLITUD SD:		AMPLITUD SI:			
Memoria Lógica I		Memoria Lógica II		Reproducción visual I		Reproducción visual II			
PDirecta	Percentil	PDirecta	Percentil	PDirecta	Percentil	PDirecta	Percentil		
AsVerb1	AsVerb2	AsVisu 1	AsVisu 2	M. Figur.	Cont. M.				
OBSERVACIONES:									

Cuestionarios Funcionales				
		PACIENTE	FAMILIA	TERAPEUTA
ICP	(150)			
DEX (BADS)	(80)			

FRONTAL BEHAVIORAL INVENTORY (FBI)		
TOTAL	(72)	
Punto de corte	27	

Anexo 6: PROTOCOLO DE RECLUTAMIENTO DE SUJETOS CONTROL

“Estudio de la reorganización de la conectividad cerebral tras rehabilitación neuropsicológica en pacientes con traumatismo cráneo-encefálico”

Se necesitan personas para participar en este estudio que se está llevando a cabo en el Centro LESCER en colaboración con la Universidad Complutense de Madrid. Este estudio tiene por objetivo valorar los cambios cerebrales y cognitivos producidos tras la rehabilitación en pacientes con daño cerebral sobrevenido.

En esta ocasión necesitamos personas que sirvan de “sujetos control” con los que comparar los resultados de la muestra compuesta por pacientes con daño cerebral sobrevenido. Por ello se necesita que las personas que deseen colaborar no padezcan ni hayan padecido en el pasado enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Se realizarán dos tipos de pruebas:

- Una evaluación neuropsicológica. Consiste en pruebas de lápiz y papel bastante sencillas que permiten valorar diferentes procesos cognitivos (atención, memoria, lenguaje, percepción, etc.).
- Un registro Magnetoencefalográfico (MEG). Consiste en un registro de actividad biomagnética cerebral en tres estados diferentes: un registro basal (2 minutos en estado de inactividad con ojos abiertos y otros 2 minutos en estado de inactividad con ojos cerrados) y dos registros de actividad con 2 tareas (en una se realiza un ejercicio muy simple de búsqueda visual y en otra se realiza un ejercicio sencillo de memoria). La MEG mide los campos magnéticos asociados a la actividad eléctrica cerebral sin necesidad de aplicar sustancias radioactivas ni radiación externa. Este método es totalmente inofensivo y no ocasiona ningún efecto secundario.

Necesitamos que las personas interesadas se apunten en la hoja del anexo y proporcionen además los datos indicados. Esto es debido a que necesitamos que la muestra control tenga un perfil similar a los pacientes ya incluidos en el estudio.

No podrán participar aquellas personas que sean portadoras de: marcapasos, prótesis ortopédicas, grapas para aneurismas cerebrales, prótesis de oído, grapas quirúrgicas, prótesis de globo ocular, válvulas de derivación, prótesis dental metálica, suturas metálicas, filtros vasculares, bala, perdigón, metralla, alambres de embolización, esquirla metálica ocular u orbitaria, catéteres, dispositivo intrauterino, neuroestimuladores, estimulador de crecimiento óseo, bomba de infusión de medicamentos, diagrama, prótesis metálica cardiaca, tatuaje.

