

UNED

EIDUNED
Escuela
Internacional
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

2022

Integridad de la sustancia blanca cerebral y su relación con la apatía en el traumatismo craneoencefálico

Blanca Navarro Main

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

Directores:

Dr. Marcos Ríos Lago (UNED)

Dr. José Antonio Periañez Morales (UCM)

A Alba, por ser.

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a los profesores Marcos y José, mis directores de tesis, por su labor docente, por todas sus enseñanzas no solo en cuestiones científicas y por haber permanecido ahí durante este largo camino.

En segundo lugar, al servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre de Madrid. A todos con los que he coincidido en este tiempo. Sin duda cada uno de vosotros me ha enseñado algo. Gracias por estos años y por muchos más, sois un gran equipo. Especialmente gracias al Dr. Alfonso Lagares, por abrirme y luchar porque siguiera abierta la puerta del daño cerebral adquirido en neurocirugía; además de dedicarme su tiempo siempre. Otra mención especial a la Dra. Ana M. Castaño, por su acogida, sus consejos científicos, su sensibilidad y su esfuerzo e implicación inalcanzables, pero a la vez motivadores.

También quería dedicar esta tesis a las personas con las que he compartido diferentes estudios y la experiencia de ser investigadora en la Fundación del hospital; a Alessia y a Inés por todo vuestro apoyo, fue mucho más agradable con vosotras.

A todos mis compañeros psicólogos con los que he compartido este camino, desde la facultad, a ti Ana; la residencia, a mis compañeras de batallas; y a día de hoy, a todos los que me enseñan a través de la ilusión y las ganas de trabajar.

A mis amigos, a los de siempre, gracias por haber estado ahí, aguantando también mi tesis de una u otra forma. Vuestra paciencia y cariño han formado parte de este proceso.

A mi familia, los que están y los que se fueron, sin duda mi red. Especialmente a mis padres y hermanos, sin vosotros ni esto, ni muchas otras cosas, hubieran sido posibles.

A Álvaro, mi todo, y a Alba, por todo nuestro tiempo dedicado a este trabajo. También a Jaina, por su compañía incondicional mientras estudio y escribo.

Finalmente, me gustaría agradecer a todos los pacientes y familiares que han hecho posible este trabajo, sin ellos mi trabajo diario ni nada de esto tendría sentido.

Abreviaturas

ACC: <i>Anterior Cingulate Cortex</i>	EA: Enfermedad de Alzheimer
AD: <i>Axial Diffusivity</i>	ECA: Ensayos Clínicos Aleatorios
AES: <i>Apathy Evaluation Scale</i>	EEG: Electroencefalograma
AF: <i>Arcuate Fasciculus</i>	ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica
AI: <i>Apathy Inventory</i>	EM: Esclerosis Múltiple
AIS: <i>Abbreviated Injury Scale</i>	EP: Enfermedad de Parkinson
AMS: <i>Área Motora Suplementaria</i>	EPI: <i>Echo-planar imaging</i>
APADEM-NH: <i>Apathy in Dementia, Nursing Home Scale</i>	FA: <i>Fractional Anisotropy</i>
APT: <i>Amnesia Postraumática</i>	FrSBe: <i>Frontal Systems Behaviour Scale</i>
AS: <i>Apathy Scale</i>	FWHM: <i>Full Width at Half Maximum</i>
BNS: <i>Bayesian Networks</i>	GCS: <i>Glasgow Coma Scale</i>
BNSS: <i>Brief Negative Symptoms Scale</i>	IFOF: <i>Inferior Fronto-Occipital Fasciculus</i>
BPRS: <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>	ILF: <i>Inferior Longitudinal Fasciculus</i>
CAINS: <i>Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms</i>	IMPACT: <i>International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI.</i>
CRASH: <i>Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury</i>	ISS: <i>Injury Severity Score</i>
DAG: <i>Directed Acyclic Graph</i>	LARS: <i>Lille Apathy Rating Scale</i>
DAIR: <i>Dementia Apathy Interview and Rating</i>	LAT: <i>Lesión Axonal Traumática</i>
DCL: <i>Deterioro Cognitivo Leve</i>	mADC: <i>mean Apparent Diffusion Coefficient</i>
DLPFC: <i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>	MD: <i>Mean Diffusivity</i>
DTI: <i>Diffusion Tensor Imaging</i>	MEG: <i>Magnetoencefalografía</i>
DWI: <i>Diffusion-Weighted Imaging</i>	MEI: <i>Major Extracranial Injury</i>
	MGP: <i>Modelos Gráficos Probabilísticos</i>

MNI: <i>Montreal Neurology Institute</i>	SLF: <i>Superior Longitudinal Fasciculus</i>
NIFTI: <i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>	SNS: <i>Self-Evaluation of Negative Symptoms</i>
NOSIE: <i>Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation</i>	SPECT: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
NPI: <i>Neuropsychiatric Inventory</i>	SPM: <i>Statistical Parametric Mapping</i>
PANSS: <i>Positive and Negative Symptoms Scale</i>	TAG: <i>Trastorno de Ansiedad Generalizada</i>
PET: <i>Positron Emission Tomography</i>	TC: <i>Tomografía Computerizada</i>
RA: <i>Relative Anisotropy</i>	TCDB: <i>Traumatic Coma Data Bank</i>
RD: <i>Radial Diffusivity</i>	TCE: <i>Traumatismo Craneoencefálico</i>
RM: <i>Resonancia Magnética</i>	TDM: <i>Trastorno por Depresión Mayor</i>
ROI: <i>Region of Interest</i>	TEPT: <i>Trastorno de Estrés Postraumático</i>
RR: <i>Riesgo Relativo</i>	TP: <i>Trastorno de la Personalidad</i>
SCIA: <i>Structured Clinical Interview for Apathy</i>	UF: <i>Uncinate Fasciculus</i>
SNR: <i>Signal Noise Ratio</i>	VBA: <i>voxel based analysis</i>
	VPI: <i>Velocidad de Procesamiento de la Información</i>

Índice

Índice de Tablas.....	XI
Índice de Figuras	XIV
Abstract	XVI
Resumen	XVII
Introducción.....	XVIII
Parte teórica.....	1
1 Traumatismo Craneoencefálico	2
1.1 Definición de traumatismo craneoencefálico	2
1.2 Medidas para clasificar el TCE.....	3
1.2.1 Glasgow Coma Scale GCS.....	4
1.2.2 Medidas de clasificación en el grupo de los TCE moderados y graves	5
1.2.3 Medidas de gravedad del paciente politraumatizado	6
1.3 Epidemiología	6
1.3.1 Incidencia	7
1.3.2 Prevalencia	9
1.3.3 Mortalidad	9
1.3.4 Sexo y edad en el TCE	10
1.3.5 Gravedad del TCE.....	12
1.3.6 Cambio en el perfil epidemiológico del TCE	12
1.3.7 Etiología del TCE.....	13
1.4 Fisiopatología del TCE.....	16
1.4.1 Daño primario y daño secundario	17
1.4.2 Lesiones focales y lesiones difusas	19
1.4.3 Traumatismos abiertos y cerrados.....	21
1.5 Alteraciones neuropsicológicas asociadas al TCE	22
1.5.1 Alteraciones en procesos cognitivos	22
1.5.2 Alteraciones conductuales y emocionales.....	27
2 Apatía	35

2.1	Definición.....	35
2.2	Componentes de la apatía.....	37
2.3	Diagnóstico de Apatía.....	39
2.4	Diagnóstico diferencial de la apatía con otras entidades.....	44
2.4.1	Depresión.....	44
2.4.2	Anhedonia.....	46
2.4.3	Abulia.....	46
2.4.4	Fatiga.....	47
2.4.5	Sintomatología negativa.....	48
2.5	Evaluación.....	48
2.5.1	Inventario NPI (Neuropsychiatric Inventory) y sus variantes:.....	49
2.5.2	Entrevista estructurada SCIA (Structured Clinical Interview for Apathy).....	50
2.5.3	Escala AES (Apathy Evaluation Scale).....	51
2.5.4	Escala AS (Apathy Scale).....	52
2.5.5	Inventario AI (Apathy Inventory).....	53
2.5.6	Entrevista DAIR (Dementia Apathy Interview and Rating).....	53
2.5.7	Escala LARS (Lille Apathy Rating Scale).....	53
2.5.8	Escala APADEM- NH (Apathy in Dementia, Nursing Home Scale):.....	54
2.6	Bases neuroanatómicas de la apatía.....	57
2.6.1	Estudios estructurales.....	57
2.6.2	Estudios funcionales.....	58
2.7	Apatía en el traumatismo craneoencefálico.....	62
3	Sustancia blanca e imagen cerebral.....	65
3.1	Definición.....	65
3.2	Instrumentos para medir la estructura de la sustancia blanca cerebral.....	66
3.2.1	Tomografía computerizada (TC).....	66
3.2.2	Resonancia Magnética (RM).....	67
3.3	Difusión y RM: DWI y DTI.....	69
3.3.1	Índices del DTI.....	73
3.4	Funcionalidad de la sustancia blanca cerebral.....	80
3.4.1	Tractos del tronco cerebral.....	81
3.4.2	Fibras de asociación.....	81
3.4.3	Fibras de proyección.....	86

3.5	Sustancia blanca en el TCE	87
3.6	Sustancia blanca cerebral y apatía	89
Parte experimental		91
4	Planteamiento del problema, objetivos e hipótesis.....	92
4.1	Planteamiento del problema.....	92
4.2	Objetivos e Hipótesis	95
4.2.1	Objetivos e hipótesis del Estudio I: apatía en el TCE, análisis de correlación.	95
4.2.2	Objetivos e hipótesis del Estudio II: apatía en el TCE, red Bayesiana.....	96
4.2.3	Objetivos e hipótesis del Estudio III: Relación entre la integridad de la sustancia blanca cerebral y la apatía	96
5	Material y métodos.....	98
5.1	Participantes	98
5.2	Evaluación	99
5.2.1	Medidas sociodemográficas y clínicas.....	99
5.2.2	Valoración de la apatía.....	102
5.3	Análisis estadístico.....	103
5.3.1	Análisis de correlación.....	103
5.3.2	Modelos Gráficos Probabilísticos: Redes Bayesianas	104
5.3.3	Análisis DTI.....	110
6	Resultados	118
6.1	Participantes y datos clínicos.....	118
6.2	Análisis estadístico.....	121
6.3	Resultados de neuroimagen	126
6.3.1	Puntuación total de apatía en AES	128
6.3.2	Subcomponentes de la apatía	129
7	Discusión	134
7.1	Estudio I	136
7.2	Estudio II.....	138
7.3	Estudio III	141
7.4	Limitaciones y orientación futura.....	149

7.5	Relevancia clínica	150
8	Conclusiones	151
9	Referencias	153
	Anexo	184

Índice de Tablas

Tabla 1.1: Lista de códigos CIE relacionados con el TCE. Apartado S06 CIE 10 (World Health Organization, 1993).	3
Tabla 1.2: Aspectos relevantes en la clasificación del TCE. Adaptado de Blennow et al (2016).	5
Tabla 2.1: Definiciones de apatía a lo largo del tiempo. Tomado y traducido de Lanctot & Aleman (2021).	36
Tabla 2.2: Criterios diagnósticos de apatía de 2018. Tomado y traducido de Robert et al. (2018).	41
Tabla 2.3: Escalas de Apatía generales.	55
Tabla 2.4: Revisión bibliográfica de estudios experimentales sobre apatía en pacientes TCE.	64
Tabla 3.1: Asociación entre UH y tejido corporal, tomado y traducido de Toga et al. (2002)	66
Tabla 3.2: Resumen de la variación de los índices asociado a diferentes tejidos y procesos. Adaptado de Feldman et al.(2010).	75
Tabla 3.3: Revisión bibliográfica de los estudios que ponen en relación el estado de la sustancia blanca cerebral, a través de medidas derivadas del DTI, con sintomatología apática en distintas patologías.	90
Tabla 5.1: Estructura dimensional de la escala AES para la valoración de la apatía.	102
Tabla 5.2 Variables del estudio I y estudio II	103
Tabla 6.1: Variables sociodemográficas: edad y sexo.	119
Tabla 6.2: Puntuación total en la escala AES-I y puntuaciones en cada componente de la escala AES-I.	119
Tabla 6.3: Clasificación según la escala de Adams para caracterizar la lesión axonal traumática (TAI, Traumatic axonal injury).	119

Tabla 6.4: Variables asociadas al daño extracraneal: Índice ISS, episodios hipóxicos, episodios hipotensivos y lesiones extracraneales.....	119
Tabla 6.5: Puntuación en la escala GCS en el momento de la atención pre-hospitalaria y en el momento de la admisión en el hospital.	120
Tabla 6.6: Clasificación de Marshall para categorizar las lesiones encontradas en la TC.....	120
Tabla 6.7: Hallazgos de la TC: hemorragia intraventricular, petequias, contusión, hematoma epidural y hematoma subdural.....	120
Tabla 6.8: Puntuación en la escala GOS en el momento del alta hospitalaria y puntuación en la escala GOSE a los 6 meses del TCE.....	120
Tabla 6.9: Intervalo temporal transcurrido entre el TCE y la RM inicial y entre el TCE y el registro de la escala AES-I.	120
Tabla 6.10: Coeficientes de correlación de Spearman.	122
Tabla 6.11: p-valor asociado a los coeficientes de correlación de Spearman.	123
Tabla 6.12: U de Mann-Whitney comparando el grupo de pacientes en los que se analizan los datos de neuroimagen con el grupo de los pacientes excluidos de este análisis.	127
Tabla 6.13: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I.....	129
Tabla 6.14: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I.....	129
Tabla 6.15: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente cognitivo de la escala AES-I.	130
Tabla 6.16: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente comportamental de la escala AES-I.	131

Tabla 6.17: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación del componente emocional de la escala AES-I.....	132
Tabla 6.18: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación del componente “otros” de la escala AES-I.....	132
Tabla 6.19: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente emocional de la escala AES-I.....	133
Tabla 6.20: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente “otros” de la escala AES-I.....	133

Índice de Figuras

Figura 1.1: Incidencia del TCE en diferentes países del mundo, basada en los últimos estudios de revisión. Adaptado de Tagliaferri et al. (2006).	8
Figura 2.1: Esquema adaptado de Brown & Pluck (2000) sobre el modelo de comportamiento dirigido a metas.....	37
Figura 2.2: Esquema sobre procesos cognitivos y áreas neuroanatómicas implicadas en la apatía. Basado en Tumati et al (2019).	60
Figura 2.3: Áreas que señalan los estudios como relevantes en relación con la apatía Adaptada de Kos et al (2016). Representa las coordenadas relacionadas con la apatía que se han obtenido a partir de estudios de neuroimagen voxel-based que se tratan en este artículo.	61
Figura 3.1: Correspondencia entre secuencias de RM y tejidos. Imágenes obtenidas de los templates de Lalys et al., (2010).	68
Figura 3.2: condiciones de isotropía y anisotropía de las moléculas de agua condicionadas por la estructura del tejido que las contiene. Adaptado de Hayes et al. (2016).	71
Figura 3.3: Diferencias en anisotropía de las moléculas de agua en diferentes tejidos cerebrales. Adaptado de Catani et al. (2012).	71
Figura 3.4: Autovalores que definen el tensor de difusión. Imagen tomada de Hulkower et al. (2013).	74
Figura 3.5: Imagen de las fibras de sustancia blanca mediante datos obtenidos con DTI y reconstruidos mediante tractografía. Imagen cedida por el Servicio de Radiología del Hospital Ruber Internacional de Madrid.	77
Figura 3.6: Tractos del tronco cerebral. Adaptado y traducido de atlas de sustancia blanca cerebral Oishi et al. (2011).	81
Figura 3.7: Fibras de asociación. Adaptado y traducido de atlas de sustancia blanca cerebral Oishi et al. (2011).	82
Figura 3.8: Fibras de proyección. Adaptado y traducido de atlas de sustancia blanca cerebral Oishi et al. (2011).	86

Figura 5.1: Esquema del proceso de selección de los participantes de los estudios I, II y III.....	99
Figura 6.1: Valor de los coeficientes de correlación de Spearman estadísticamente significativos, con un nivel de significación de 0.05. En rojo se representan aquellos coeficientes de correlación negativos y en azul aquellos coeficientes de correlación positivos; representando relaciones inversas y directas, respectivamente, entre pares de variables.....	124
Figura 6.2: Red Bayesiana. En verde se señala al grupo de variables de apatía, en rojo las variables de escalas de funcionalidad y en azul las variables clínicas registradas en la fase aguda del TCE.....	126
Figura 6.3: Áreas anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I, con la dimensión emocional y con el clúster de ítems denominado “otros”.	127
Figura 6.4: Áreas anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I, con la dimensión emocional, cognitiva y comportamental, y con el clúster de ítems denominado “otros”.....	128

Abstract

Despite the high prevalence of apathy in traumatic brain injury (TBI), less is known about its association with white matter damage. The aims of this work were, firstly, to study the relationships of apathy in the long term and initial clinical measures registered in TBI patients. Secondly, to describe white matter integrity correlates of apathy symptoms through a diffusion tensor imaging analysis. Correlation analysis and Bayesian networks approach were performed in a sample of 40 moderate to severe TBI patients. Furthermore, fractional anisotropy measures were correlated to apathetic symptomatology in 25 of these patients. Correlation analysis reveals associations between pairs of variables as apathy in the long term and functional score at discharge from hospital in subacute phase. Also, Bayesian networks illustrate the relevant role of traumatic axonal injury mediating the relationship between apathy variables and initial clinical variables. Moreover, fractional anisotropy values of long fibers as the superior longitudinal fasciculus, the inferior longitudinal fasciculus and internal capsule were negatively correlated with apathy measures. Finally, widespread brain areas showed positive correlation between fractional anisotropy and apathy scores. Summing up, these results highlight the relationship of white matter integrity measures in acute phase and its connection with apathetic manifestations in the chronic phase of TBI.

Resumen

A pesar de la alta prevalencia de apatía en el traumatismo craneoencefálico (TCE), su asociación con la alteración de la sustancia blanca cerebral es menos conocida. Los objetivos de este trabajo son, en primer lugar, estudiar las relaciones de la apatía a largo plazo y las medidas clínicas registradas en la fase aguda en pacientes con TCE. En segundo lugar, describir la integridad de la sustancia blanca cerebral en relación con los síntomas de apatía a través de un análisis de imágenes de tensor de difusión. El análisis de correlación y el enfoque de redes Bayesianas se realizaron en una muestra de 40 pacientes con TCE moderados y graves. Además, las medidas de anisotropía fraccional se correlacionaron con la sintomatología apática en 25 de estos pacientes. El análisis de correlación reveló asociaciones entre pares de variables como apatía a largo plazo y la puntuación en una escala de funcionalidad al alta hospitalaria tras el TCE. Además, las redes Bayesianas ilustraron el papel relevante de la lesión axonal traumática en la mediación de la relación entre las variables de apatía y las variables clínicas iniciales. Los valores de anisotropía fraccional de tractos como el fascículo longitudinal superior, el fascículo longitudinal inferior y la cápsula interna correlacionaron negativamente con las medidas de apatía. Finalmente, áreas cerebrales dispersas mostraron una correlación positiva entre la anisotropía fraccional y las puntuaciones de apatía. En resumen, estos resultados destacan la relación de las medidas de integridad de la sustancia blanca en la fase subaguda y su conexión con las manifestaciones apáticas en la fase crónica del TCE.

Introducción

La asociación entre cerebro y conducta es un tema recurrente en el campo de la neurociencia. En numerosas ocasiones se trata esta cuestión mediante el estudio de las consecuencias comportamentales asociadas a diferentes patologías que afectan al cerebro. De esta forma se puede conocer qué funciones mentales se encuentran alteradas asociadas al daño en regiones o estructuras neuroanatómicas específicas. Poniendo esto de manifiesto la funcionalidad del sustrato neuroanatómico. Este tipo de estudios orientan hacia una asociación cerebro conducta sustentada en circuitos neuronales complejos y dinámicos vinculados a los distintos procesos mentales. En la presente investigación se profundiza sobre las manifestaciones apáticas en el contexto del traumatismo craneoencefálico (TCE), en relación con la integridad de la sustancia blanca cerebral (Stuss & Levine, 2002).

El TCE es hoy en día una de las primeras causas de morbimortalidad en la población mundial según la Organización Mundial de la Salud. Esta patología además de suponer una frecuente causa de mortalidad en la población más joven genera en los pacientes afectados numerosas secuelas en aspectos cognitivos, emocionales, comportamentales y físicos, que interfiere significativamente en su funcionalidad generando un elevado índice de discapacidad. El TCE es una patología que se extiende en el tiempo, no se puede definir como un evento puntual. A lo largo del proceso patológico que define al TCE, va predominando diferente sintomatología. En las etapas más tardías, cuando el paciente ya no precisa una atención hospitalaria intensiva, son evidentes muchas alteraciones, por ejemplo, conductuales, que en la fase aguda no eran tan evidentes. En la actualidad supone un reto predecir desde el contexto hospitalario cuales serán las diferentes dificultades que surgirán en el paciente en etapas más tardías (Azouvi et al., 2017).

La apatía es un síndrome clínico multidimensional frecuentemente asociado al TCE. La apatía es descrita como una alteración de los procesos motivacionales y de la capacidad para generar conductas dirigidas a un objetivo que se manifiesta por una falta de actividad e iniciativa. No solo ocurre en el TCE, sino que es una sintomatología presente en diferentes entidades patológicas del campo de la neurología y de la psiquiatría

(Oddy et al., 2009). En todos los casos supone un gran obstáculo para el tratamiento de estos pacientes, puesto que disminuye significativamente la adherencia de estos pacientes a los tratamientos propuestos. No solo afecta a los pacientes, sino que también tiene una importante repercusión en su entorno social, la apatía es un síntoma poco comprendido, y que se asocia con un elevado estrés de los cuidadores de los pacientes con esta sintomatología (Stanton et al., 2013). La apatía se asocia frecuentemente con la alteración de circuitos frontales, córtico-subcorticales siendo estas áreas el objetivo de muchos estudios sobre la neuroanatomía de la apatía. En algunas patologías, no en el TCE, se ha estudiado la apatía en relación con la integridad de la sustancia blanca cerebral, detectando una asociación significativa entre ambas en algunas regiones como el cíngulo y el cuerpo calloso (Femiano et al., 2018; Kitamura et al., 2018; Ohtani et al., 2014; Woolley et al., 2011).

El estudio de la sustancia blanca cerebral se ha impulsado desde la introducción hace dos décadas de nuevas secuencias de imagen de resonancia magnética (RM) que permiten conocer con más precisión que las secuencias convencionales la integridad de la sustancia blanca. Esta secuencia se conoce como tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*), y representa los tractos de sustancia blanca a través de parámetros físicos que se obtienen a partir del movimiento de las moléculas de agua en diferentes tejidos. A diferencia de otros tejidos, la sustancia blanca por su estructura aporta a las moléculas de agua que en ella fluyen, una dirección definida a lo largo del tracto. La situación en la que las moléculas de agua se mueven en una dirección definida, se conoce como anisotropía. El índice del DTI que habitualmente se utiliza para definir la integridad de la sustancia blanca, es el índice de anisotropía fraccional (FA, *fractional anisotropy*) (Hulkower et al., 2013; Mori & Zhang, 2006).

Para desarrollar esta investigación, en una muestra de 40 pacientes con TCE moderado y grave, se han analizado las variables clínicas habitualmente registradas en la fase aguda en relación con la sintomatología apática obtenida mediante un cuestionario (AES-I) completado por un allegado o cuidador del paciente en la fase crónica. Además, los resultados de este cuestionario de apatía se han descompuesto en las diferentes dimensiones de la apatía cognitiva, emocional y comportamental. Inicialmente se utilizó una metodología clásica analizando la correlación de todas las variables incluidas

en el estudio dos a dos. Los resultados obtenidos, no identificaron una asociación clara entre variables clínicas iniciales y apatía en el largo plazo. Por ello, se planteó aplicar un procedimiento metodológico que permitiese contemplar la asociación entre las variables en su conjunto en lugar de dos a dos. Se utilizó un modelo gráfico probabilístico, concretamente redes Bayesianas. Mediante este análisis se pudo concluir el papel relevante de la variable que identificaba un posible daño en la sustancia blanca cerebral en relación con la apatía. Esta variable, en la red resultante era el punto de unión entre el grupo de variables clínicas y las dimensiones de apatía. Finalmente, tras estos resultados se desarrolló un análisis de las imágenes de DTI en fase subaguda en relación con las puntuaciones de apatía en una submuestra de 25 pacientes. De esta manera, se obtuvieron como resultado las regiones de sustancia blanca que muestran una alteración en la fase inicial asociadas con la manifestación de apatía en fase crónica. A partir de los datos, se concluye que el fascículo longitudinal superior, el fascículo longitudinal inferior y la cápsula interna son los tres tractos cuya alteración en la fase inicial se vincula con manifestaciones apáticas en el TCE.

Los resultados de esta investigación han sido publicados con la siguiente referencia:

Navarro-Main B, Castaño-León AM, Hilario A, Lagares A, Rubio G, Periañez JA, Rios-Lago M, Inertia Group Collaborators. **Apathetic symptoms and white matter integrity after traumatic brain injury.** *Brain Inj.* 2021 Jul 29;35(9):1043-1053. doi: 10.1080/02699052.2021.1953145. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34357825.

Parte teórica

1 Traumatismo Craneoencefálico

1.1 Definición de traumatismo craneoencefálico

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define por la alteración cerebral producida por un agente externo, no siendo la causa del deterioro cerebral un proceso degenerativo ni tampoco una alteración de origen congénito. Esta afectación cerebral se define de manera habitual por la manifestación clínica de una alteración en el nivel de conciencia. A su vez, esta alteración de la conciencia es muy heterogénea dando lugar a situaciones de una pérdida puntual de la conciencia, así como a estados de una grave alteración de la conciencia, por ejemplo, el caso de los pacientes en coma (Coronado et al., 2011).

Desarrollar una definición clara y concisa sobre qué es un TCE es el primer paso para poder desarrollar con rigurosidad una línea de investigación en este campo. El actual cambio de patrones epidemiológicos, la atención cada vez mayor que reciben los casos de TCE leve y los trabajos de investigación, y por ende el mayor conocimiento, de las alteraciones sutiles en aspectos cognitivos y emocionales de estos pacientes hace que esta definición tenga aun más importancia (Menon et al., 2010).

Algunas definiciones del TCE incluyen condiciones atribuidas a la propia lesión cerebral como la disminución del nivel de conciencia, tanto observada como autoinformada; la presencia de amnesia o pérdida de memoria; la fractura del cráneo; o las alteraciones en el plano neurológico o neuropsicológico (Coronado et al., 2011). Aunque a priori parece clara la definición de un TCE, el elevado número de diagnósticos que ofrece la clasificación CIE10 asociados al TCE ponen de manifiesto la diversidad de

diagnósticos que pueden obtener estos pacientes (ver Tabla 2.1). Esta realidad dificulta enormemente los estudios epidemiológicos del TCE.

Tabla 1.1: Lista de códigos CIE relacionados con el TCE. Apartado S06 CIE 10 (World Health Organization, 1993).

Código CIE	Categoría
S06	Traumatismo intracraneal
S06.0	Contusión
S06.1	Edema cerebral traumático
S06.2	Traumatismo cerebral difuso
S06.3	Traumatismo cerebral focal
S06.4	Hemorragia epidural
S06.5	Hemorragia subdural traumática
S06.6	Hemorragia subaracnoidea traumática
S06.7	Traumatismo intracraneal con coma prolongado
S06.8	Otros traumatismos intracraneales
S06.9	Traumatismo intracraneal, no especificado
S07	Traumatismo por aplastamiento de la cabeza

1.2 Medidas para clasificar el TCE

Además de la complejidad que se encuentra en su definición, la manifestación clínica del TCE es muy heterogénea, por ello es habitual el uso de medidas de clasificación que permitan una agrupación de condiciones con mayor similitud. Una clasificación muy frecuente es agrupar a los pacientes según su gravedad en: graves, moderados y leves. Para determinar la gravedad del TCE se pueden utilizar diferentes indicadores basados en variables recogidas del contexto clínico. Una de las escalas más utilizadas para realizar esta clasificación es la Escala de Coma de Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*), aunque existen otras que serán descritas en las páginas siguientes.

1.2.1 Glasgow Coma Scale GCS

La GCS (G Teasdale & Jennett, 1976; Graham Teasdale & Jennett, 1974) es una escala que se basa en la valoración de la alteración de conciencia que presentan los pacientes. Mide su respuesta ante los estímulos mediante la apertura ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora (ver Anexo).

El objetivo principal de esta escala es la estandarización de la gravedad de los pacientes entre diferentes centros y entre profesionales. La máxima puntuación que una persona puede obtener es 15 puntos, lo que indicaría un nivel de conciencia intacto. Una puntuación de 3 sería la puntuación más baja en la escala, designando a un paciente en estado de coma, que no presenta ninguna respuesta ante la estimulación. Las puntuaciones comprendidas entre 3 y 8 puntos designan a los pacientes categorizados como graves, las puntuaciones entre 9 y 12 puntos corresponden a la categoría de pacientes moderados y los valores de 13 a 15 puntos se asocian con la categoría de pacientes con TCE leve.

La GCS es una escala útil para clasificar a los pacientes, en ocasiones se ha planteado su valor como predictor de la evolución de los pacientes. Para alcanzar este objetivo debe combinarse con otras variables, como la edad o la duración de la amnesia post-traumática (APT), no recogiendo por sí sola toda la información necesaria para poder predecir la evolución de los pacientes (Sandhaug et al., 2010). Actualmente, la asistencia médica del TCE en los primeros momentos por los equipos extrahospitalarios, intubando y sedando a los pacientes, ha mejorado mucho las secuelas asociadas a la hipoxia, sin embargo, la valoración mediante la GCS puede verse distorsionada ya que hay una tendencia a la reducción en los valores ocasionada por esta intervención temprana y no tanto por la situación real del paciente. Así mismo, el consumo de drogas del paciente con TCE también es otra variable que puede influir alterando esta valoración. Por lo tanto, la combinación de los resultados de la GCS con otras variables como los resultados de las pruebas de imagen y las variables clínicas del paciente supone

una mejor aproximación a la realidad del TCE que únicamente atender al resultado de la GCS (ver Tabla 2.2) (Stocchetti et al., 2004).

Tabla 1.2: Aspectos relevantes en la clasificación del TCE. Adaptado de Blennow et al (2016).

Indicador/gravedad	Leve	Moderado	Grave
GCS	15-13	12-9	<9
Tiempo hasta que comienza a obedecer ordenes	≤20 mins	≤ 6 horas	>6 horas
Duración amnesia postraumática	≤1 día	1-7 días	>7 días
Pérdida de conciencia	0-30 mins	30 mins-24 horas	>24 horas

1.2.2 Medidas de clasificación en el grupo de los TCE moderados y graves

Dentro del grupo de los TCE moderados y graves, también hay medidas que a su vez clasifican a los pacientes según su gravedad. La propuesta del *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB) (Marshall et al., 1983) (ver Anexo) se basa en aspectos de la Tomografía Computarizada (TC) para clasificar a los pacientes en el contexto neuroquirúrgico, pudiendo facilitar la toma de decisiones y predecir los resultados del paciente a largo plazo (Maas et al., 2005). Esta clasificación forma parte de un importante modelo predictivo sobre TCE, el IMPACT (*International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI*) (Maas et al., 2007), que junto al CRASH (*Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury*) (Steyerberg et al., 2008) conforman los dos modelos pronósticos más relevantes en campo del TCE. Los modelos pronósticos son útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica, ya que proporcionan orientación e información objetiva para el manejo de los pacientes con TCE, así como la comunicación con los familiares de pacientes y asignación de recursos (Steyerberg et al., 2008). Además, los modelos de pronóstico se pueden utilizar para mejorar la clasificación del TCE basada en riesgos pronósticos, que permiten el desarrollo de un tratamiento más individualizado, así como un mejor diseño y análisis de ensayos clínicos (Saatman et al., 2008). En nuestra población el IMPACT y el CRASH han sido validados por Castaño et al. (Castaño-Leon et al., 2016). La base de datos IMPACT combinó datos de pacientes de ocho ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) y tres

estudios observacionales para dar una población de pacientes de 8.509 individuos. El ensayo CRASH fue un ECA del efecto de la administración temprana de esteroides sobre el resultado clínico del TCE. El ensayo CRASH inscribió 10.008 pacientes y es el ensayo clínico más numeroso que se ha desarrollado en pacientes con TCE. Ambos estudios concluyen la importancia de tres variables pronóstico en los pacientes con TCE: la edad, la GCS y la respuesta pupilar al ingreso. Otras variables relevantes que también se incluyen en los modelos predictivos CRASH e IMPACT (Maas et al., 2007; Steyerberg et al., 2008) son la hipoxia, hipotensión, hemorragia intraventricular, petequias, contusiones, hematomas epidurales, hematomas subdurales y la presencia de lesiones extracraneales (MEI, *Major Extracranial Injury*).

1.2.3 Medidas de gravedad del paciente politraumatizado

Para la valoración de los pacientes que han sufrido un TCE, pero además han sufrido un traumatismo que excede el ámbito cerebral, se han desarrollado algunas medidas cuyo uso es habitual en los pacientes con TCE. Entre estas medidas se encuentra la escala AIS (*Abbreviated Injury Scale*) (Baker et al., 1974) basada en las diferentes localizaciones anatómicas del daño. La escala AIS asigna un valor, que oscila entre 0 y 6, a las diferentes regiones del organismo afectadas. Otra escala también muy utilizada es el ISS (*Injury Severity Score*) cuyo valor se calcula a partir de la escala AIS, teniendo en cuenta únicamente las tres puntuaciones más altas en la AIS. En algunos casos de pacientes con TCE es interesante incluir estas medidas ya que evalúan la gravedad del paciente de manera global. Si hay mucho trauma sistémico algunas de las escalas de valoración del TCE pueden verse afectadas, por lo que la integración de ambas escalas, las del TCE y las de gravedad global, puede ser un mejor reflejo del paciente en cuestión. (Foreman et al., 2007).

1.3 Epidemiología

El traumatismo craneoencefálico es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todas las franjas de edad de la población general. Por lo tanto, es un grave problema sanitario a nivel mundial. Como se ha señalado previamente dentro de la

etiqueta TCE se pueden encontrar casos de diversa gravedad. Supone una patología común, de hecho actualmente un 40% de la población adulta refiere haber sufrido a lo largo de su vida un TCE (World Health Organization, 2006). La comprensión de la epidemiología del TCE es fundamental para diseñar medidas preventivas y tratamientos eficaces, mejorando así, los resultados que se obtienen asociados al TCE. Es importante destacar que la mayoría de los datos y estudios epidemiológicos corresponden a países desarrollados (Europa y América del Norte) habiendo mucha menos información epidemiológica de países menos desarrollados.

1.3.1 Incidencia

La incidencia hace referencia a los nuevos casos de TCE en la población durante un periodo de tiempo concreto, normalmente se toma como referencia el periodo de un año. Para hacer la ratio de incidencia se suele utilizar el número de nuevos casos por cada 100.000 habitantes (Dewan et al., 2018). Así, podemos concluir que las ratios entre países oscilan entre 150-450 nuevos casos de TCE al año por cada 100.000 habitantes. Las diferencias llamativas que se observan entre países pueden deberse también a la diversidad de criterios usados para definir un TCE, así como los medios para acceder a los pacientes. La incidencia calculada con referencia a 100.000 habitantes en el periodo de un año en España oscila entre 42 y 72 (Pérez et al., 2012). En la Figura 1.1 se representa la incidencia del TCE a nivel mundial en aquellos países donde se han publicado datos epidemiológicos. A nivel mundial para todas las edades y todas las severidades de TCE se calcula que hay una incidencia de 939 casos por 100.000 habitantes.

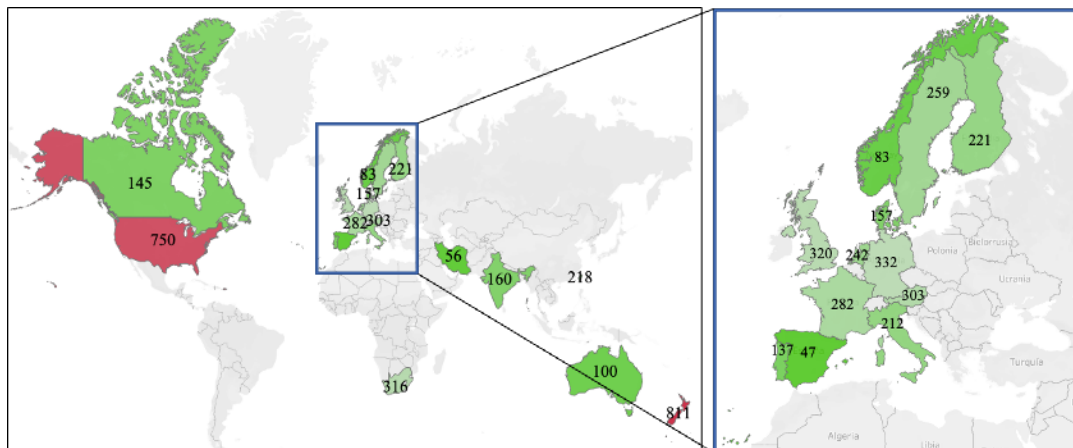


Figura 1.1: Incidencia del TCE en diferentes países del mundo, basada en los últimos estudios de revisión. Adaptado de Tagliaferri et al. (2006).

Generalmente estos datos no son concluyentes, sino que son bastante conservadores ya que la fuente en la que se basan son los datos de los diagnósticos hospitalarios al ingreso de los pacientes, por lo que las formas más leves no suelen ser registradas, así como los casos más graves en los que el paciente fallece sin acudir a ningún centro hospitalario. También se pierden los casos en los que el diagnóstico principal no es el TCE, como en el caso de los pacientes politraumatizados con TCE.

En Europa, un reciente trabajo de revisión Brazinova et al. (Brazinova et al., 2021) sitúa a los estudios españoles (incluyendo todas las edades y todo el rango de severidad del TCE) como los que reportan datos de incidencia más bajos del TCE en Europa (47,3 casos por 100.000 habitantes entre los años 2000-2009) (Pérez et al., 2012) y el grupo de San Marino son aquellos que reportan una incidencia más elevada (694 por 100.000 habitantes en el periodo de 1981-1982). El valor medio de TCE por 100.000 habitantes en Europa, tras el análisis de estos datos, se encuentra en 258 casos por 100.000 habitantes al año. Este estudio también destaca que actualmente no hay datos a nivel nacional que permitan informar con suficiente detalle como para representar de manera fiable la incidencia global del TCE en Europa. Cabe destacar también que, en los datos expuestos, el TCE leve representa un porcentaje elevado del total de TCE registrados, en torno a un 78% del total, siendo además posiblemente

infrarrepresentado en muchos de los estudios, ya que los pacientes que tienen un TCE leve no siempre acuden a los servicios hospitalarios para su valoración. Por todo lo anterior, el TCE se ha referido habitualmente como una epidemia silenciosa ya que, sin una fuerte repercusión mediática, es una de las más importantes fuentes de discapacidad y muerte en la población. Establecer la incidencia del TCE a nivel de la población pudiendo comparar las ratios entre diferentes países es una tarea complicada que actualmente no puede realizarse con precisión.

1.3.2 Prevalencia

La prevalencia hace alusión al número de casos de una determinada patología en un intervalo temporal determinado. En el caso de los TCE al año, los estudios estiman que la prevalencia anual a nivel mundial es de 69 millones de habitantes (Dewan et al., 2018). En Europa se estima una prevalencia de 3,7 millones de personas, que por cada 100.000 habitantes serían 3.564 casos. En España la prevalencia anual se sitúa en 335.260 personas (Gustavsson et al., 2011). Los datos de prevalencia en el TCE arrojan luz sobre la realidad del TCE, pudiendo señalarse que la Organización Mundial de la Salud (2006) refiere que el TCE es la principal causa de discapacidad en menores de 40 años. Las tasas de reincorporación laboral ponen de manifiesto la extensión en el tiempo de las consecuencias del TCE, necesitando en un porcentaje elevado adaptaciones o reducción del tiempo de su jornada laboral (Watkin et al., 2020). De manera más general, se afirma que el 60% de los pacientes con TCE presentan algún tipo de alteración en la esfera cognitiva, emocional y / o conductual en el largo plazo (Jennie L. Ponsford et al., 2014).

1.3.3 Mortalidad

La tasa de mortalidad hace alusión al número de muertes por TCE en una población definida dentro de un período de tiempo específico (comúnmente un año) dividido por el número total de personas en esa población (generalmente expresada por 100.000 habitantes). La tasa de mortalidad varía considerablemente en los diferentes países. En España los datos aportados por el Ministerio de Sanidad en 2011 reflejan la mortalidad

como la cifra de pacientes con TCE ingresados que fallecen en relación con la población general, obteniendo un dato de 3 fallecidos por cada 100.000 habitantes. Este dato es difícil de comparar con otros estudios.

En el reciente estudio de revisión de Brazinova (Brazinova et al., 2021) se analizan 27 trabajos a nivel europeo donde informan de tasas de mortalidad asociadas al TCE que oscilan entre 9 casos por 100.000 habitantes en Alemania, hasta 28,1 casos por 100.000 habitantes en Austria. La mortalidad asociada al TCE en Europa se estima en 10,5 personas por cada 100.000 habitantes al año (Peeters et al., 2015). El porcentaje de pacientes fallecidos oscila entre el 3 y el 11% dependiendo si se considera a los pacientes con TCE atendidos en el hospital o al total de los pacientes con TCE, sin especificar si precisan ser hospitalizados (Tagliaferri et al., 2006). A nivel mundial, según los datos de la OMS en 2006, se calculan tasas de mortalidad en el TCE entre un 1% en el caso de los TCE leves, un 2-5% en el caso de los TCE moderados y una cifra de un 20-50% en el caso de los TCE graves.

Respecto a los datos de mortalidad en los países desarrollados, a partir de los años 70 se produjo un cambio relevante, la mortalidad asociada al TCE se redujo posiblemente por la introducción de la tomografía computerizada (TC) y la mejora de la atención médica. A partir de los años 90 esta tendencia se vio frenada por la mayor frecuencia de TCE en las personas de mayor edad que se asocia con mayores tasas de mortalidad. (Stein et al., 2010).

1.3.4 Sexo y edad en el TCE

Como muchas patologías también el TCE varía en relación con la edad, el sexo y la localización geográfica de los pacientes.

Es conocido que el TCE es más frecuente en hombres que en mujeres. Casi todos los estudios muestran una preponderancia masculina en los pacientes con TCE. En general, los hombres tienen aproximadamente el doble de probabilidades que las mujeres de

padecer un TCE (World Health Organization, 2006), en la franja de edad entre los 15 y los 55 años, esta diferencia entre hombres y mujeres se intensifica llegando a relaciones 3:1 (Defensor del Pueblo, 2006).

En Europa la proporción hombre mujer varía desde 1,2:1 en el caso de Suecia hasta 2,7:1 en España (Brazinova et al., 2021). En general, la proporción hombre mujer se ve aumentada en los países menos desarrollados a favor de los hombres. En Sudáfrica, la relación hombre:mujer fue de 4,8:1. En el estudio europeo EBIC restringido al TCE grave, el 74% de los pacientes eran hombres. Un porcentaje similar se obtiene en el TCDB, alrededor del 77% eran hombres. En el estudio CRASH de los 1.008 pacientes con TCE incluidos el 81% eran hombres (Roberts et al., 2004). Esta sobrerrepresentación de los hombres en el contexto del TCE se atribuye a una mayor exposición y a comportamientos más arriesgados. A edades más tempranas esta relación es todavía mayor, dando lugar a una relación hombre:mujer en la incidencia de traumatismos craneoencefálicos de aproximadamente 4:1.

En este punto, cabe destacar en cuanto a la mortalidad que también hay una distribución por sexo, el TCE en varones es mucho más mortal variando en función de los estudios (138:100.000/24:100.000). En Europa encontramos el menor porcentaje de varones respecto de mujeres en Suecia en relación con la mortalidad y en Irlanda los datos más extremos siendo un 80% el porcentaje de varones fallecidos tras un TCE (Brazinova et al., 2021).

En relación con la edad, el TCE es más frecuente en pacientes jóvenes entre los 15 y los 24 años (Defensor del pueblo 2006). Sin embargo, en cada franja de edad también es diferente el mecanismo traumático más frecuente. En los pacientes más jóvenes suelen ser más frecuentes los TCE ocasionados por un accidente de tráfico mientras que las caídas son más frecuentes en los niños y en los ancianos (Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, 2011; Taylor et al., 2017). La mediana de edad en los estudios de TCE varía de 29 a 45 años en todo el mundo. En la mayoría de los trabajos de investigación se observan tres picos diferenciados en la incidencia del TCE: en niños,

adultos jóvenes y población mayor. La mayor incidencia reportada actualmente es en la población mayor. No se conoce con exactitud si se trata de un aumento real o una mejora en la notificación y verificación de casos. En EE. UU., más de 1 de cada 50 adultos de 75 años o más sufrió un TCE que requirió intervención sanitaria o le ocasionó la muerte. Los adultos de 75 años o más representaron el 31,4% de las hospitalizaciones relacionadas con TCE y el 26,5% de las muertes asociadas con TCE (Taylor et al., 2017). En Reino Unido el 80% de los pacientes de edad avanzada ingresados en un centro de referencia en traumatología presentaban un TCE grave, con un 78% de supervivencia (Hawley et al., 2017).

1.3.5 Gravedad del TCE

La gravedad informada de los pacientes con TCE depende de la población estudiada y de la determinación del caso. En una revisión sistemática de TCE en todo el mundo en 2016, se incluyeron 60 trabajos de investigación donde los niveles de gravedad fueron leves (GCS 13-15; 55%), moderados (GCS 9-12; 27,7%) y graves (GCS 3-8; 17,3%) (Li et al., 2016). En los datos agrupados de los estudios CRASH e IMPACT, los niveles de gravedad fueron leve (20,8%), moderado (22,2%) y grave (57%) (Brennan et al., 2018; Murray et al., 2018). En un estudio de TCE en Europa en 2015, la proporción de TCE leves varió entre 71% y 97,5%, y por lo tanto el TCE grave y moderado oscilaba entre el 2,5% y el 29% (Peeters et al., 2015).

Según el estudio de Gustavsson et al. en 2011, la distribución de los TCE en Europa según su gravedad es del 86% los TCE leves, 9% los TCE moderados y un 5% de TCE graves (Gustavsson et al., 2011).

1.3.6 Cambio en el perfil epidemiológico del TCE

En las últimas tres décadas se ha producido un cambio en el perfil de población a la que afecta el TCE. La edad media entre los años 80 y los 2000 subió de los 25 a los 45, estando más representado el TCE en los mayores de 50 años y también una mayor representación del género femenino (Gómez et al., 2014). Este cambio en el perfil del

TCE se asocia a dos factores importantes, por un lado, la reducción de los accidentes de tráfico y por otro lado el aumento de la esperanza de vida y el estilo de vida más activo de las personas mayores (Taylor et al., 2017). Se observa una tendencia a la baja de manera generalizada en los datos, pero la tasa de mortalidad no varía (Brazinova et al., 2021).

1.3.7 Etiología del TCE

Las causas más comunes de TCE son las caídas, los accidentes de tráfico, agresión / violencia, los golpes y actividades deportivas o recreativas. En las Figuras 1.2 y 1.3 se describe gráficamente la distribución de estas causas en función de la variable género.

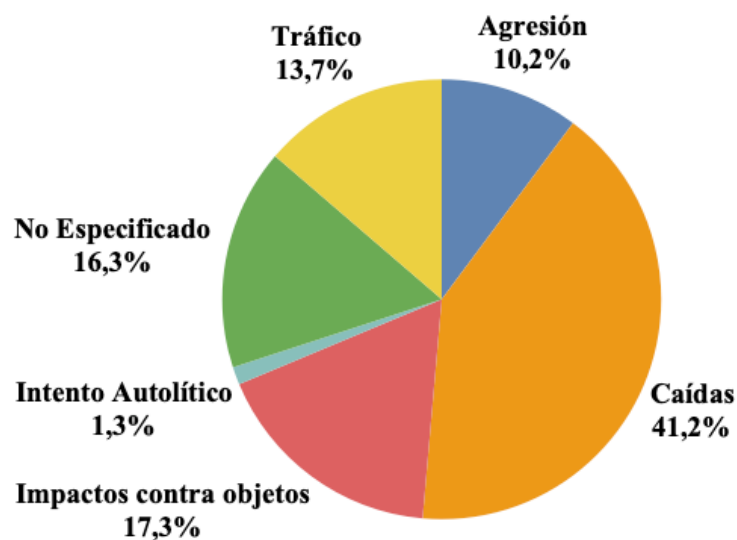


Figura 1.2: Distribución de las diferentes causas del TCE en hombres. Adaptado de (Taylor et al., 2017).

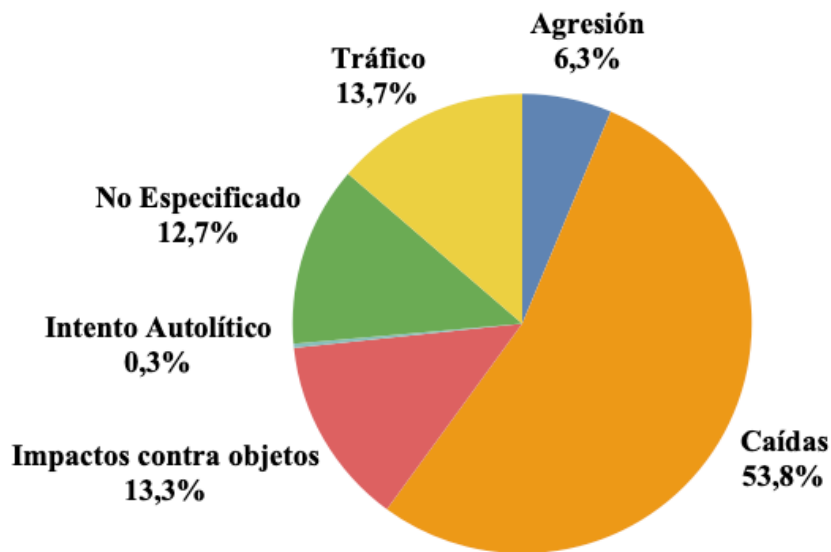


Figura 1.3: Distribución de las diferentes causas del TCE en mujeres. Adaptado de Taylor et al. (2017).

La mayoría de los estudios refieren las caídas como la causa principal de TCE en los países desarrollados (34,4%), mientras que los accidentes de tráfico suponen la principal causa de TCE en los países en desarrollo (42,4%). En un trabajo de revisión en Europa de 2006, entre el 21% y el 60% de los TCE fueron causados por accidentes de tráfico (Siendo el mínimo valor obtenido en Noruega y el Reino Unido, 21%, y el máximo en Suecia y España, 60%) y del 15% al 62% fueron causados por caídas (15% en Italia, 62% en Noruega) (Tagliaferri et al., 2006). En una revisión del TCE en Europa de 2015, las caídas el mecanismo de lesión más común en 14 de los 25 trabajos incluidos (Peeters et al., 2015).

En general, se ha estimado que en Europa el 40% de los TCE son causados por accidentes de tráfico, el 37% por caídas, el 7% por violencia / agresión y el 16% son resultado de otras causas, la Figura 1.4 representa esta distribución de manera gráfica.

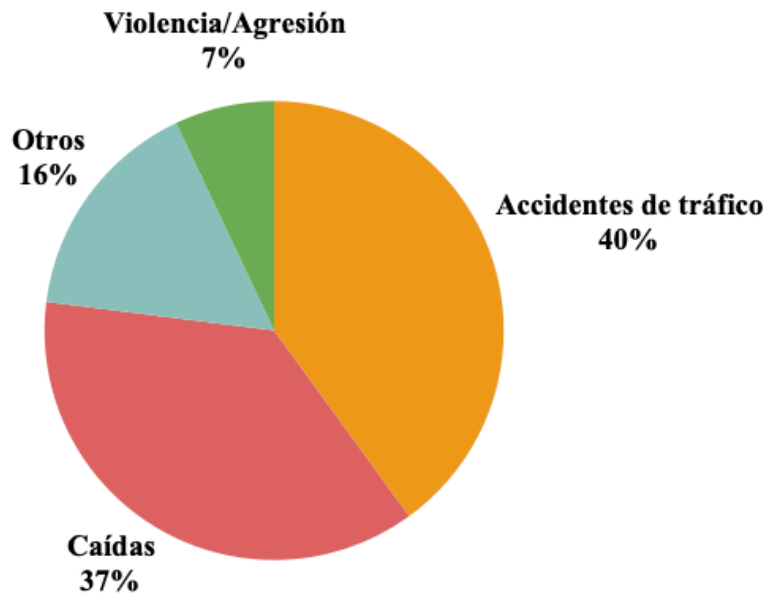


Figura 1.4: Etiología de los TCE en Europa. Adaptado de Tagliaferri et al. (2006).

Los datos sobre los mecanismos lesionales en el TCE deben integrarse con otras variables como la edad, el sexo, poseer un vehículo, residir en zonas urbanas y otros factores socioeconómicos. Por ejemplo, en EE. UU. el disparo en la cabeza es actualmente una causa más frecuente de TCE grave que los accidentes de tráfico, con una tasa de muerte de alrededor del 90%. Sin embargo, en un estudio canadiense los accidentes de tráfico representaron el 43% y las agresiones el 11% de los TCE. En el estudio EBIC de pacientes ingresados en servicios de neurocirugía (con $GCS \leq 12$), el 51% estuvo involucrado en un accidente de tráfico, el 12% en una caída y el 5% en un robo. En el estudio CRASH, los accidentes de tráfico representaron el 64% y las caídas el 13% de todos los TCE. En el estudio de revisión europeo de Brazinova et al. 2021 a lo largo de todas las edades y de toda la gravedad, los mecanismos que se definen son: accidentes de tráfico, violencia, caídas, deportes, accidentes caseros, accidentes laborales y los intentos autolíticos.

En España según los datos del Ministerio de Sanidad se asocia un 27,9 % de los casos de TCE a accidentes de tráfico. En los menores de 25 años es la franja con mayor incidencia. Sin embargo, cabe destacar que en los últimos tiempos se ha descrito un

cambio de tendencia hacia un decremento de los accidentes de tráfico en los países desarrollados, incluido España (Gómez et al., 2014), posiblemente en relación a políticas de seguridad vial. En los países con un nivel menor de desarrollo los TCE asociados a los accidentes de tráfico se han visto aumentados por un mayor número de vehículos circulando y menor inversión en políticas de seguridad vial (Roozenbeek et al., 2013). Por otra parte, el aumento de los TCE por caídas ha sido considerable y se localiza especialmente en los pacientes con TCE de mayor edad. Este cambio de tendencia en la etiología del TCE repercute también en la fisiopatología de este, observándose un patrón de daño más focalizado ocasionado por las contusiones en las caídas de los pacientes más mayores y una menor aparición de daño difuso asociado a los golpes a alta velocidad como son los accidentes de tráfico (Maas et al., 2008).

1.4 Fisiopatología del TCE

La fisiopatología desde un punto de vista académico plantea divisiones que en la práctica no son reflejo de la realidad clínica. Sin embargo, son muy interesantes de cara al estudio teórico del TCE. Como se mencionó en un inicio, actualmente el TCE se concibe como un proceso complejo y no tanto como eventos puntuales e independientes (Reilly, 2001).

El traumatismo craneoencefálico se caracteriza por la heterogeneidad de las lesiones y es que puede afirmarse que no hay dos impactos iguales en dos pacientes iguales. Como se ha definido en el primer apartado el cerebro que sufre un TCE se ve sometido a la fuerza de un agente externo que repentinamente provoca un daño en el tejido cerebral y en su vascularización. Tanto los impactos directos como las fuerzas que hacen que el cerebro se mueva en el interior del cráneo impactando con las diferentes estructuras óseas provocan los daños que caracterizan al TCE (Bigler, 2001).

La fisiopatología del TCE se puede enfocar desde diferentes perspectivas. Desde una perspectiva fisiopatológica se aborda la patología del TCE a lo largo del tiempo distinguiendo el daño primario del daño secundario. Por otra parte, desde una perspectiva

anatomopatológica se clasifican las lesiones del TCE en focales y difusas, este daño difuso que es el resultado de las fuerzas de aceleración y de rotación a las que se somete el cerebro en algunos impactos, la sustancia blanca cerebral es especialmente sensible a estas fuerzas y suele ser el sustrato neuroanatómico donde acontece este daño difuso (Bigler, 2001) (ver Figura 1.5). Finalmente atendiendo al mecanismo por el que se ha producido la lesión se pueden encontrar TCE abiertos, cuando hay una exposición del tejido cerebral por rotura de las estructuras que lo protegen, el cráneo y las meninges; y TCE cerrados, que suponen el mayor porcentaje de los TCE. Desarrollando lo anterior y siguiendo las clasificaciones estándar encontramos diferentes maneras de clasificar aspectos del TCE.



Figura 1.5: Fuerzas externas a las que se ve sometido el cerebro en un TCE. Figura adaptada de Blennow et al. (2016). En el dibujo **a** se esquematizan las fuerzas de aceleración; en el dibujo **b** se ejemplifican las fuerzas de rotación; en el dibujo **c** se muestran las fuerzas del impacto. Todas ellas características en el TCE.

1.4.1 Daño primario y daño secundario

El daño primario hace alusión a la alteración cerebral producida por las fuerzas mecánicas del propio impacto que caracteriza al TCE. Estas fuerzas afectan tanto al tejido cerebral como a su vascularización, alterando la estructura y también la función de las regiones afectadas. El daño primario se asocia tanto a lesiones focales como a lesiones difusas, por las fuerzas que se ejercen sobre el cerebro. En cuanto al tipo de lesión que se observa dentro del daño primario se hallan las contusiones, las hemorragias, la laceración de los tractos de sustancia blanca y el edema difuso, todas ellas observables

a nivel macroscópico. Además, el daño primario también se asocia con ruptura de la membrana celular, alteraciones iónicas y proteicas y microhemorragias que no son perceptibles, sino que son alteraciones a nivel celular (Maas et al., 2008).

El daño secundario hace alusión al conjunto de eventos que se desencadenan tras el daño primario. Puede no ser inmediato, y acontecer pasadas horas o días. Se consideran lesiones secundarias a los hematomas intracraneales, al edema cerebral, a las lesiones por aumento de la presión intracraneal y reducción de la perfusión, la isquemia, las infecciones y los cambios que se desencadenan a nivel celular. En la práctica clínica es compleja la diferenciación entre el daño primario y el daño secundario (Saatman et al., 2008). En la Figura 1.6 se esquematiza la aparición a lo largo del tiempo de los efectos de daño primario, del daño secundario y, también, de los procesos de regeneración.

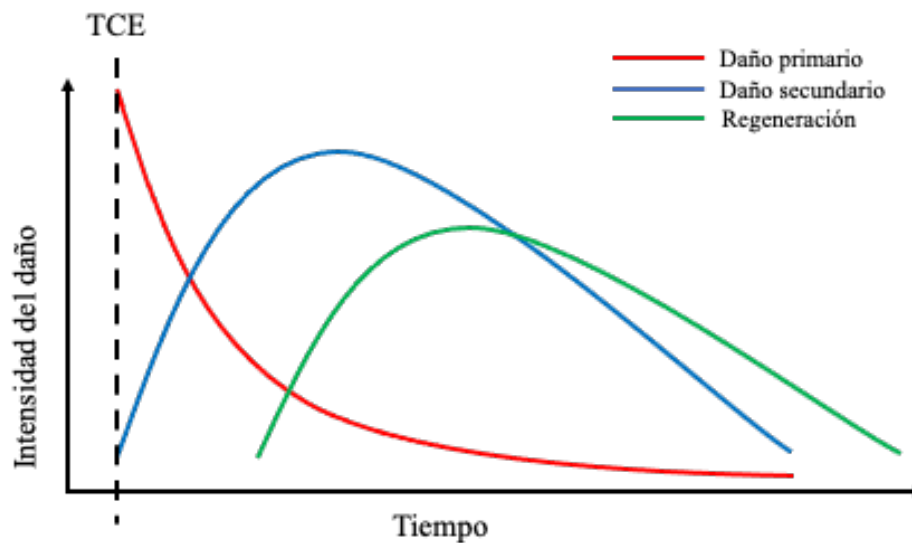


Figura 1.6: Progreso del daño primario, el daño secundario y la regeneración a lo largo del tiempo en el TCE.

1.4.2 Lesiones focales y lesiones difusas

Desde un punto de vista anatómico, las lesiones focales son las lesiones localizadas en un área concreta y que pueden visualizarse a través de métodos de neuroimagen estructural, TC y resonancia magnética (RM). La localización habitual del daño observado en el TCE son las regiones frontales anteriores, los lóbulos temporales y las áreas occipitales. Las lesiones focales, si ocupan un volumen significativo, pueden producir efecto de masa y desencadenar una lesión de patrón difuso (Dixon, 2017).

Entre los tipos de daño focal en un TCE podemos encontrar las lesiones de la piel, la fractura de cráneo, contusiones y laceración del tejido cerebral, hemorragias intracraniales (hemorragia epidural, hemorragia subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular, hemorragia intraparenquimatosa), y otros tipos de lesiones focales como el infarto de hipófisis, desgarro del tronco cerebral, desgarros de los nervios craneales o lesiones vasculares focales (Whitfield et al., 2020).

Las lesiones difusas son muy características del TCE debido a las fuerzas a las que se ve sometido el cerebro en el impacto, el cerebro se desplaza, se rota, se comprime y se estira. Entre los tipos de lesiones difusas se encuentra la lesión axonal traumática, la lesión vascular difusa y la inflamación cerebral, que se describen a continuación.

a. Lesión axonal traumática

En los últimos 70 años, el daño axonal difuso se ha constituido como uno de los rasgos más comunes y con mayor importancia a nivel patológico asociados al TCE. El término lesión axonal traumática (LAT) indica daño axonal consecuencia del TCE que habitualmente muestra un patrón generalizado o difuso. Se encuentra en el 72% de los casos de TCE moderado-grave, siendo una lesión muy característica en este perfil de pacientes (Skandsen et al., 2010). Sus causas más comunes son el propio impacto, la hipoxia, la isquemia y la hipoglucemia (Dolinak et al., 2000). Las características neuropatológicas de la lesión axonal tras un TCE difiere de la afectación en la sustancia

blanca que también se observa tras un accidente cerebrovascular (Reichard et al., 2005). El mecanismo físico que produce la LAT en el TCE es una rápida aceleración y desaceleración de la cabeza asociada a un movimiento rotacional de la cabeza como se expone en la Figura 2.5 (Blennow et al., 2016). La LAT es particularmente común después de accidentes de tráfico, pero pueden ocurrir como resultado de caídas o agresiones y se observa en la mayoría de los pacientes con TCE mortal. Los pacientes con LAT suelen presentar un deterioro significativo en el nivel de consciencia desde el momento de la lesión, siendo esto a su vez un dato indicativo de peor evolución, aumento de la probabilidad de muerte, y si sobrevive, mayor probabilidad de estado vegetativo persistente o presencia de numerosas secuelas a nivel neuropsicológico (Adams et al., 1989). En las últimas décadas se ha profundizado en el estudio del estado de la sustancia blanca cerebral debido al desarrollo de la secuencia de difusión de la RM. Concretamente la secuencia de tensor de difusión (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*) permite construir imágenes de los tractos cerebrales de sustancia blanca; estos conceptos se desarrollan en el Capítulo 3.

b. Lesión vascular difusa

Otro tipo de lesión difusa tras un TCE es la lesión que se produce por una hemorragia petequeal generalizada asociada a la laceración de los vasos sanguíneos por fuerzas intensas de aceleración y deceleración. Este tipo de lesión se asocia con una probabilidad muy elevada de muerte, por lo que los pacientes no sobreviven para desarrollar otros cambios cerebrales como las alteraciones axonales asociadas a la LAT (Kenney et al., 2016).

c. Inflamación cerebral

La inflamación cerebral es un hallazgo común en pacientes que ha sufrido un TCE grave, particularmente en niños y adolescentes. Puede deberse a una serie de factores como la propia lesión que ocasiona el TCE, hematomas intracraneales, actividad epileptiforme y complicaciones sistémicas como hipoxia, isquemia y sepsis. Después de

una lesión cerebral, puede haber un aumento en el volumen sanguíneo cerebral debido a la vasodilatación, pérdida de líquido debido a la incompetencia de la barrera hemoencefálica, que se denomina edema vasogénico, y aumento del contenido de agua de las células del sistema nervioso central, que en este caso se conoce como edema citotóxico (Sulhan et al., 2020). La inflamación cerebral produce como resultado un aumento de la presión intracraneal y una reducción de la presión de perfusión cerebral, causando un daño cerebral isquémico, que es más marcado en regiones susceptibles como los territorios frontera de los vasos que irrigan el cerebro. La diferencia de presión entre los distintos compartimentos intracraneales puede resultar en una herniación del cerebro que se asocia con una lesión isquémica localizada en ese punto. Por un lado, la herniación subfalcina, de la circunvolución del cíngulo, puede provocar compresión e isquemia asociada a la arteria cerebral anterior; la herniación transtentorial (que suele ser caudal, pero puede ser rostral cuando hay un gran hematoma de la fosa posterior) provoca la compresión de la arteria cerebral posterior, la circunvolución parahipocámpal y el mesencéfalo. Por último, la hernia transforaminal del tronco encefálico causa isquemia del tronco encefálico que afecta a funciones vitales básicas y causa la muerte del paciente (Johnson et al., 2002).

A pesar de esta distinción entre el daño focal y el difuso, de la misma manera que ocurre con el daño primario y secundario, en la práctica clínica es difícil de separar ambas entidades. Lo más frecuente es que se solapen y combinen ambos tipos de lesiones (Bigler, 2001).

1.4.3 Traumatismos abiertos y cerrados

La división entre TCE abierto y TCE cerrado se determina en función de si se ha objetivado una ruptura traumática del cráneo y de la duramadre dejando expuesto el cerebro, si así ha sido se consideraría un TCE abierto. En estos casos la mortalidad presenta cifras mucho más elevadas que en el caso de los TCE cerrados, 6,6:1 (Peek-Asa et al., 2001). El TCE cerrado es más frecuente, pudiendo presentar graves afectaciones sin que haya habido necesariamente una fractura craneal.

1.5 Alteraciones neuropsicológicas asociadas al TCE

Tras un TCE es habitual que el paciente presente alteraciones a nivel cognitivo, emocional y comportamental que interfieran en su rutina diaria habitual. Las afectaciones en la esfera cognitiva suelen implicar a los procesos atencionales, de memoria y de las funciones ejecutivas de manera más frecuente, creando en algunos casos déficits que requieren la dependencia del paciente para poder desarrollar su vida. En la esfera emocional y comportamental se puede incluir las secuelas que muchos pacientes tras un TCE manifiestan en forma de trastornos psiquiátricos (Azouvi et al., 2017).

A medida que avanza la investigación en este campo pierde sentido el hablar de una sintomatología concreta asociada a una lesión cerebral localizada en un área específica. El modelo que cada vez más se instaura en el campo de la neurociencia es el que plantea el funcionamiento del cerebro durante los distintos procesos mentales como una estructura de red, donde diversas áreas se encuentran interconectadas y nodos localizados a distancia pueden activarse para un mismo proceso mental, sin necesariamente estar ubicados en regiones cercanas. Estas redes cerebrales se conciben como sistemas dinámicos, que pueden cambiar su estructura en función del proceso concreto que se esté desarrollando (Park & Friston, 2013).

1.5.1 Alteraciones en procesos cognitivos

a. Atención

La atención es uno de los procesos cognitivos que con más frecuencia se ve afectado en el TCE. Los trastornos atencionales y la lentitud en la velocidad de procesamiento de la información son una de las quejas más frecuentes, junto con las alteraciones mnésicas, en los pacientes que han padecido un TCE, así como por su entorno social más cercano (Jourdan et al., 2016).

La atención es un concepto multidimensional que se puede subdividir en varios subprocesos. Se han descrito alteraciones en diferentes subprocesos atencionales, como la

atención sostenida, la atención selectiva, la atención dividida y la atención alternante (Sohlberg & Mateer, 1987). En cuanto a la atención sostenida y la atención selectiva, parece que la lentitud en el procesamiento de la información interfiere en el peor rendimiento de los pacientes con TCE en las pruebas que valoran estos procesos (Ben-David et al., 2011; Dymowski et al., 2015). En cuanto a la capacidad para dividir la atención entre diferentes estímulos, los pacientes y su entorno cercano suelen aquejar con frecuencia dificultades que repercuten en su funcionalidad en su vida diaria (Jourdan et al., 2016). En este caso, el deterioro atencional no se relaciona exclusivamente con un descenso en la velocidad de procesamiento de la información, sino que refleja también la alteración de mecanismos de control atencional (Azouvi et al., 2004). La reducción en la velocidad de procesamiento de la información (VPI) se encuentra entre los hallazgos más frecuentes en todos los estudios neuropsicológicos en TCE. La lentitud mental correlaciona significativamente tanto con la gravedad de la lesión como con la complejidad de la tarea (Mathias & Wheaton, 2007). Esta afectación tiene una vinculación estrecha con la afectación global de la sustancia blanca cerebral que se da en los pacientes con un TCE (Rios-Lago et al., 2008).

b. Memoria

Las alteraciones mnésicas son un área de funcionamiento cognitivo de frecuentes y persistentes quejas subjetivas informadas por parte de los pacientes y sus familias (Jourdan et al., 2016). Los procesos de memoria en el TCE no suelen afectarse en su totalidad. Es habitual encontrar un patrón de funcionamiento cognitivo donde se encuentran alterados los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de manera consciente de nueva información tras el TCE. Se encuentran afectados los procesos asociados con la memoria prospectiva y los mecanismos de memoria para recordar intencionalmente lo ocurrido después del TCE, no siendo tan evidentes las afectaciones en los procesos menos controlados como la memoria procedimental y los mecanismos de memoria para recordar información registrada con anterioridad al TCE.

Las tareas que implican procesos de memoria episódica sobre eventos posteriores al TCE, suelen mostrar un patrón de deterioro tanto en modalidad verbal como visual, en pacientes con TCE grave (Carlozzi et al., 2013). En cuanto a los procesos de aprendizaje, estrechamente relacionados con los procesos de memoria, los pacientes con TCE respecto a controles sanos tienen tasas de aprendizaje más lentas y el olvido se produce con mayor rapidez. También se observa en los pacientes con TCE un patrón de aprendizaje inconsistente y desorganizado, el proceso de codificación de la información previamente a ser almacenada suele carecer del uso de estrategias para estructurar la información, presentando una mayor vulnerabilidad a la interferencia retroactiva (Vanderploeg et al., 2001) y beneficiándose de ayudas que estructuren y guíen los procesos de recuperación de la información como claves semánticas, estrategias de búsqueda o tareas de reconocimiento en vez de recuerdo libre (J L Mathias et al., 2004). En los procesos de memoria y aprendizaje los aspectos ejecutivos determinan la calidad del proceso de codificación, por lo tanto ante una codificación deteriorada, el proceso de recuperación también se verá afectado (Chiou et al., 2015). De la misma manera una reducción en la VPI puede repercutir de manera negativa también en los procesos de aprendizaje y memoria (DeLuca et al., 2000).

La amnesia retrógrada no es frecuente en el TCE. Hay menos literatura sobre ella, aunque sí que es bien conocido la presencia de lagunas relativas al periodo de tiempo cercano al TCE especialmente en los casos que han padecido amnesia postraumática (Wilson et al., 1992). Los déficits en memoria anteriores al TCE se vinculan con la conciencia autoconsciente. Esta capacidad permite viajar mentalmente a través del tiempo subjetivo para volver a experimentar mentalmente eventos del pasado percibiéndose a uno mismo como una entidad continua a través del tiempo. La alteración en estos procesos correlacionaron significativamente con pruebas asociadas a las funciones ejecutivas (Piolino et al., 2007). Los déficits en la capacidad de recordar el pasado personal se asocian también con una capacidad reducida para imaginar posibles eventos en el futuro personal (Coste et al., 2015). Sin embargo, tampoco existe una extensa investigación sobre déficits en memoria prospectiva en pacientes con TCE, pero los

resultados actuales son concluyentes, todos los estudios encuentran evidencias de déficits en la memoria prospectiva en los pacientes con TCE (Groot et al., 2002). Como el resto de alteraciones mnésicas descritas, los procesos de memoria prospectiva también se han asociado con el funcionamiento ejecutivo, concretamente con una falta de estrategias en la realización de los chequeos sobre los eventos futuros (Mioni et al., 2012).

Por último, respecto a los procesos de memoria procedimental, los pacientes suelen conservar la capacidad para realizar actividades que desarrollaban previamente al TCE, aunque puedan haber olvidado el proceso de aprendizaje de las mismas. Respecto a la adquisición de nuevos aprendizajes procedimentales no se encuentran resultados concluyentes, en el proceso de aprendizaje intervienen numerosos procesos, especialmente relacionados con las funciones ejecutivas, que pueden interferir en los mismos (Vakil, 2005).

c. Funciones ejecutivas

La afectación de las funciones ejecutivas es también muy frecuente en pacientes que han sufrido un TCE y se asocia con daño cerebral en las regiones frontales, áreas que habitualmente se encuentran afectadas tras un TCE (Stuss, 2011). La alteración en las funciones ejecutivas afecta especialmente al manejo y resolución de situaciones novedosas, siendo muy relevantes en el desarrollo de conductas (Spikman et al., 2000). El término de funciones ejecutivas es complejo y aúna una serie de subprocesos que configuran el constructo de las funciones ejecutivas. Entre estos subprocesos se encuentra la capacidad de planificación (J. Ponsford & Kinsella, 1992), la flexibilidad mental (Draper & Ponsford, 2008), la fluidez verbal (Henry & Crawford, 2004), la inhibición (Kennedy et al., 2009), la capacidad de adquisición de nuevos aprendizajes o la capacidad para integrar y aplicar los conocimientos y habilidades preservados a situaciones concretas (Lezak, 1982). Es una realidad que las funciones ejecutivas están implicadas en las capacidades necesarias para desarrollar numerosas actividades cotidianas, también en las relaciones sociales y en los procesos de introspección que permiten a los

pacientes identificar sus déficits o errores (Muñoz-Céspedes et al., 2001). Por todo ello, resulta muy complicado el trabajo de rehabilitación de los pacientes que muestran un déficit severo en estos procesos, la reducida conciencia de los déficits supone un gran obstáculo para poder desarrollar estrategias compensatorias de los déficits. Consecuentemente, los pacientes con una afectación significativa de las funciones ejecutivas suelen presentar un nivel elevado de discapacidad, estando muy restringidos a nivel funcional (Spitz et al., 2012) y reduciéndose su probabilidad de retomar la actividad laboral tras el TCE (Mitrushina & Tomaszewski, 2019).

La afectación en las funciones ejecutivas se asocia con un patrón anatómico conocido (ver Figura 1.7). Las lesiones en áreas prefrontales mediales y el cíngulo anterior, se asocian con alteraciones relacionadas con la motivación, siendo frecuente el diagnóstico de apatía tras lesiones en esta localización. Por otro lado, las lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral se vinculan con un perfil de comportamiento en los pacientes errático e impersistente, conocido como síndrome disejecutivo. Finalmente, las lesiones localizadas en áreas orbitofrontales se asocian con un patrón de comportamiento desinhibido, impulsivo y egocéntrico (Duffy & Campbell, 1994).

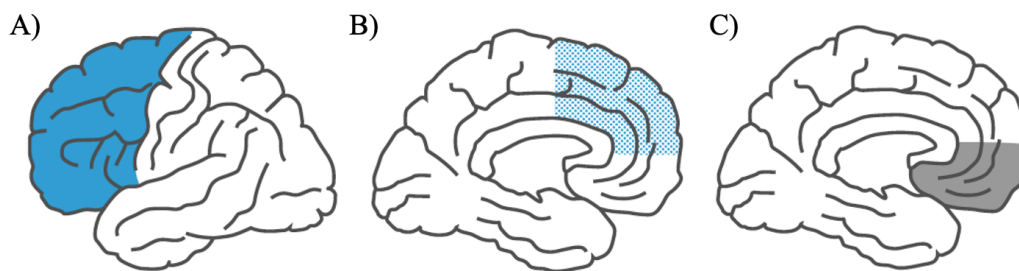


Figura 1.7: Regiones anatómicas asociadas con diferentes perfiles de alteración de las funciones ejecutivas. A) Regiones dorsolaterales. B) Regiones mediales, C) Regiones fronto-orbitales.

d. Lenguaje

La capacidad para comunicarse a través del lenguaje puede verse alterada tras un TCE, sin embargo, es poco frecuente que sea la única alteración cognitiva que presente el

paciente. Se estima que los síndromes puros de alteración del lenguaje ocurren en un 15% de los pacientes con TCE (Muñoz Céspedes & Melle Hernández, 2004). Los déficits en el lenguaje expresivo más habituales en los pacientes con TCE son la anomia, la disminución en la fluidez verbal y la presencia de circunloquios, parafasias y perseveraciones en el discurso espontáneo (Glosser & Deser, 1991). Con menor frecuencia se pueden encontrar alteraciones de la expresión del lenguaje consistentes en jergafasia, estereotipias, ecolalia, agramatismo y paragramatismo (Lezak et al., 2012). En cuanto a la capacidad de comprensión del lenguaje, su alteración es menos frecuente comparado con la capacidad de expresión del lenguaje. Los déficits en esta área se relacionan con la capacidad de discriminación auditiva, el acceso a la representación léxica o a la representación semántica (Muñoz Céspedes & Melle Hernández, 2004). También en el área del lenguaje, los procesos de lectura y escritura pueden verse alterados tras un TCE. En este caso pueden verse afectados por múltiples causas que hay que determinar mediante la evaluación neuropsicológica del paciente, por ejemplo, dificultad en la expresión del lenguaje, dificultad de manejo de símbolos, alteraciones visoperceptivas, alteraciones atencionales o alteraciones motoras (Pei & O'Brien, 2021).

Aunque la mayoría de los pacientes con TCE no presentan una afectación del lenguaje pura sí es cierto que un elevado porcentaje de estos pacientes presenta problemas severos en su capacidad para comunicarse con su entorno (Marini et al., 2011). Para poder realizar una comunicación efectiva se ponen en marcha muchos procesos cognitivos como las funciones ejecutivas o procesos relacionados con la cognición social que en muchos casos se encuentran alterados en los pacientes con TCE graves (Lezak et al., 2012). En la actualidad la investigación sobre afectación del lenguaje en el traumatismo craneoencefálico incorpora estos aspectos (Vas et al., 2015).

1.5.2 Alteraciones conductuales y emocionales

Habitualmente el TCE se asocia con un mayor riesgo de desarrollar trastornos en el plano conductual y emocional de forma comórbida. Estas alteraciones pueden estar directamente relacionadas con las lesiones cerebrales que sufre el paciente,

especialmente en áreas frontales, en regiones temporales basales y en estructuras límbicas. Pero también se asocian con reacciones ante la discapacidad y las limitaciones consecuencia del TCE (Bigler, 2001). Los periodos de hipoxia y el daño cerebral traumático alteran la actividad de los neurotransmisores cerebrales siendo una posible causa de estas alteraciones en los pacientes con un TCE (Busl & Greer, 2010). Los trastornos de ansiedad y la depresión son los más asociados al TCE, posiblemente también porque son los más estudiados. Comparando la incidencia de estas alteraciones en pacientes con TCE respecto a la de la población general van Reekum et al. (Robert Van Reekum et al., 2000) revelan que las alteraciones psicológicas que conllevaban un mayor riesgo relativo (RR) tras sufrir un TCE son: depresión mayor (RR 7,5), trastorno bipolar (RR 5,3), trastornos de ansiedad (RR 2,0) y trastorno de pánico (RR 5,8). Aunque son patologías con un amplio recorrido en cuanto a su manejo farmacológico, es conveniente destacar que se carece en la actualidad de guías para el manejo de estos trastornos en pacientes con TCE (Waldron-Perrine et al., 2008). En los siguientes apartados se hace una pequeña revisión los trastornos mentales más frecuentes en el contexto del TCE.

a. Depresión

Como se ha referido anteriormente, la literatura científica apoya una estrecha relación entre sufrir un TCE y desarrollar un cuadro depresivo. Los datos sobre la proporción de pacientes que tras un TCE desarrollan un cuadro depresivo manejan rangos amplios, llegando a plantear porcentajes muy elevados de pacientes que tras un TCE desarrollan un cuadro depresivo. Las mujeres que han sufrido un TCE muestran mayor vulnerabilidad para desarrollar un trastorno depresivo que los hombres (Singh et al., 2018). Un factor importante a la hora de interpretar los estudios en este ámbito es la ventana temporal que se maneja. Evidentemente, cuanto más amplia sea esta ventana temporal mayor será el porcentaje de pacientes que desarrollan esta patología, resultando muy difícil plantear cual es el límite donde el trastorno depresivo está asociado directamente con las consecuencias del TCE y no a otras variables (Rogers & Read, 2007). Aun así,

los datos de incidencia de depresión en la población que ha sufrido un TCE son muy superiores a los que se encuentran en la población general (Bourdon et al., 1992).

Posiblemente la aparición de este tipo de trastornos sea consecuencia de la combinación de diferentes variables como las alteraciones cerebrales provocadas por el TCE, el apoyo social, la reacción ante la discapacidad, los cambios orgánicos, la experiencia de dolor y el estrés percibido. (Bay & Donders, 2008; Van Reekum et al., 2000). En cuanto a los factores premórbidos la estructura de personalidad, los antecedentes psiquiátricos, la inestabilidad laboral, un bajo nivel educativo e historia de abuso de drogas se asocian con una mayor probabilidad de desarrollo de depresión tras un TCE.

Se ha observado que no hay una relación directa entre la gravedad del TCE y la aparición de los trastornos depresivos, incluso hay algunos estudios que asocian el desarrollo de un trastorno depresivo con los TCE de menor gravedad. Una posible explicación es la presencia de anosognosia en los TCE graves, la sintomatología depresiva puede aumentar a medida que el paciente toma más conciencia de sus déficits (Dikmen et al., 2004).

La localización de las lesiones cerebrales y la alteración de los neurotransmisores pueden considerarse los factores biológicos tras las elevadas tasas de trastorno depresivo en los pacientes con TCE (Seel et al., 2010). La relación entre lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, los ganglios basales izquierdos y, en menor medida, el hemisferio derecho con la depresión han sido establecidas (Koenigs et al., 2008). Los síntomas depresivos posteriores a un TCE también pueden estar relacionados con el hipometabolismo en la corteza prefrontal dorsolateral, específicamente la circunvolución del cíngulo. También se vincula a un aumento de la activación en las estructuras límbicas ventrales, como la amígdala, el tálamo medial y corteza prelímbica (Jorge et al., 2004; Moldover et al., 2004).

b. Trastorno bipolar

El trastorno bipolar se encuentra presente en el 4,2% de las personas con TCE durante los 7,5 años después de la lesión (Van Reekum et al., 2000), siendo esta tasa significativamente más alta que la que se observa en la población general a lo largo de la vida, 1,5% (Miller, 2016). Los hombres tienen una mayor probabilidad de presentar un trastorno bipolar o ciclotimia respecto a las mujeres tras el TCE (R Van Reekum et al., 1996). Clásicamente se ha vinculado la aparición de estados maníacos con la presencia de crisis epilépticas tras el TCE, el 50% de las personas que desarrollaron un episodio maniaco tenía algún tipo de crisis comicial y su respuesta a los fármacos era mejor ante los anticonvulsivantes que ante el litio como estabilizador del estado de ánimo (Pope Jr et al., 1988; Shukla et al., 1987). En cuanto a las estructura anatómicas asociadas al trastorno bipolar se han vinculado los episodios maníacos con lesiones en el hemisferio derecho, sistema límbico y lesiones temporales anterobasales (Starkstein et al., 1987). A diferencia del trastorno depresivo, la aparición de un trastorno bipolar tras un TCE no parece mostrar relación con variables premórbidas del paciente, tampoco con la gravedad del TCE ni con el nivel de funcionamiento del paciente tras el TCE (Jorge et al., 1993).

c. Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

En torno al 9% de las personas con TCE son diagnosticadas de TAG durante los 7,5 años posteriores a la lesión. Estos datos duplican las tasas de prevalencia del TAG en la población general. En los pacientes con TCE también se observa, como en la población general, una elevada comorbilidad entre el TAG y la depresión (Van Reekum et al., 2000). La aparición de estas dos entidades diagnósticas, TAG y depresión, se relaciona con una mayor duración de la sintomatología relacionada con el estado de ánimo, respecto a los casos que solo presentan alteración del estado de ánimo sin sintomatología ansiosa tras un TCE.

El TAG no se puede relacionar de manera unívoca con la gravedad del TCE. En este caso se aboga por una casuística multifactorial que asocia el trastorno de ansiedad y el TCE, no pudiendo identificar un área cuya lesión se asocie directamente con el TAG en el TCE (Epstein & Ursano, 1994). Algunos autores señalan las lesiones en hemisferio derecho con sintomatología ansiosodepresiva, mientras que las lesiones en regiones anteriores del hemisferio izquierdo se asociaban a depresión mayor sin ansiedad. Lesiones orbitofrontales derechas también se han asociado con ansiedad y depresión de manera conjunta (Jorge et al., 1993).

d. Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

El TEPT ocurre en el 14,1% de los pacientes con TCE durante los 7 años y medio tras el TCE, con un RR respecto a la población general de 1,8 (Van Reekum et al., 2000). El TEPT es más común en los TCE menos graves, ya que es más probable que aquellos con lesiones leves tengan recuerdos relacionados con el traumatismo, mientras que aquellos con lesiones más graves tienen menos probabilidades de tener algún recuerdo de estos eventos traumáticos. El padecer criterios para el diagnóstico de trastorno por estrés agudo aumenta la probabilidad de desarrollar un TEPT. Las manifestaciones clínicas del TEPT y los síntomas asociados a un TCE leve en muchas ocasiones se solapan dificultando el proceso diagnóstico (Bryant, 2011).

e. Trastorno de pánico

El artículo de revisión de van Reekum y col. (Van Reekum et al., 2000) informan que el 9,2% de los pacientes con TCE tuvieron un trastorno de pánico durante los 7,5 años posteriores a la lesión, además presentan un RR de aproximadamente 5,8 en relación con las tasas de prevalencia de la población general. A nivel neuroanatómico las áreas cerebrales tradicionalmente implicadas en el pánico son las regiones orbitofrontales, el córtex cingulado y las regiones temporales mediales. Estas áreas anatómicas también son frecuentes ubicaciones de las lesiones relacionadas con el TCE (Hiott & Labbate, 2002). Sin embargo, actualmente no hay datos disponibles para apoyar una

hipótesis fisiopatológica de trastorno de pánico en el contexto del TCE (Van Reekum et al., 2000).

f. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Las alteraciones neuropsicológicas asociadas al TOC se han estudiado en profundidad. Tras un TCE en torno a un 6,5% de los pacientes presentan síntomas compatibles con un TOC (Van Reekum et al., 2000), lo que indica un RR de un 2,6 en comparación con la población general. Sin embargo, parece que esta sintomatología asociada al TCE responde de manera más rápida al tratamiento farmacológico que lo que se observa en la población general (Hiott & Labbate, 2002). La afectación de estructuras y circuitos cerebrales frontales se ha identificado como causa de las manifestaciones del TOC posteriormente a un TCE. Concretamente el sistema límbico, que actúa como un sistema de control, puede convertirse en hipersensible tras un TCE generando un excesivo control que interfiere con el comportamiento adaptativo del paciente.

g. Trastornos de personalidad (TP)

Las tasas de diagnóstico de TP se encuentran aumentadas en la población que ha padecido un TCE, llegando a cumplir criterios diagnósticos en torno a un tercio de esta población (Koponen et al., 2011). En este apartado cabe señalar que los pacientes con TP en algunos casos son más propensos a padecer un TCE por sus rasgos impulsivos, una menor aversión al riesgo o la necesidad de experimentar emociones extremas, pudiendo el TP reflejar factores premórbidos en lugar de condiciones desarrolladas posteriormente a la lesión exclusivamente.

Los diagnósticos TP informados varían según el estudio de investigación, hay literatura sobre los rasgos evitativos, límites, narcisistas, antisociales, y obsesivo-compulsivos. En algunos casos se hace referencia al diagnóstico de trastorno orgánico de la personalidad como una entidad frecuente tras el TCE (Franulic et al., 2000). Esto refleja que los cambios en la personalidad son probables y comunes más que el desarrollo

de síntomas consistentes con un trastorno de personalidad tipificado dentro de las clasificaciones habituales. Sin embargo, cabe destacar que la presentación clínica de las alteraciones comportamentales que presentan los pacientes con TCE suelen tener más sentido dentro de una alteración neurocomportamental que en un cambio repentino de la personalidad del paciente.

h. Esquizofrenia y psicosis

No existe una asociación fuerte entre esquizofrenia y TCE. El riesgo de desarrollar esquizofrenia tras un TCE supone un 0,7% siendo muy similares las tasas que se encuentran en la población general (Van Reekum et al., 2000). No hay evidencia y es muy poco probable que un TCE desencadene o aumente el riesgo de desarrollar esquizofrenia. En algunos estudios se pone en relación haber padecido un TCE en la infancia con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia. Un modelo plausible en la explicación de la relación entre la esquizofrenia y el TCE es el modelo diátesis-estrés en el que un factor estresor, como puede ser el TCE, aumenta el riesgo en aquellos sujetos con una vulnerabilidad o predisposición de expresión de una patología como la esquizofrenia (Kim, 2008). El TCE se ha asociado con un pequeño, pero significativo, riesgo de psicosis que no está relacionado con la edad en la que se tenga el TCE ni con los antecedentes familiares (Harrison et al., 2006). La relación entre el TCE y la esquizofrenia también se vincula con la sintomatología prodrómica de la esquizofrenia que aumenta el riesgo de los pacientes con síntomas psicóticos iniciales o pre-esquizofrénicos de padecer un TCE (Fann et al., 2004).

i. Trastornos por abuso de sustancias

El diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias tras un TCE no suele darse sin una historia previa de consumo. En el momento del TCE muchos pacientes suelen presentar una tasa elevada de consumo de tóxicos (Whelan-Goodinson et al., 2009). El abuso de sustancias es frecuente después de un TCE, pero los datos de prevalencia del trastorno por abuso de sustancias son más bajas que en la población general (Van Reekum

et al., 2000). Algunos estudios han evidenciado los pacientes con TCE que presentan antecedentes premórbidos de abuso de sustancias, vuelven a consumir en los niveles previos a la lesión relativamente rápido en el caso de los TCE leves (VanderVeen, 2021). Los nuevos casos de inicio de abuso de sustancias son infrecuentes después de un TCE, pero se ha demostrado que entorno al 15% de pacientes abstinentes o consumidores poco frecuentes de alcohol aumentaron significativamente su consumo después de un TCE (Whelan-Goodinson et al., 2009). Los factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por abuso de alcohol tras un TCE son: género masculino, estado civil soltero o divorciado y nivel educativo medio o bajo (Bombardier et al., 2002).

En este último apartado del Capítulo 1 se han recogido las posibles alteraciones neuropsicológicas que se asocian con un TCE. La mayoría de estas alteraciones o trastornos precisan de un tiempo para constituirse como tal, por lo tanto, no son observables de manera inmediata. El TCE se concibe como un proceso patológico que se extiende en el tiempo y que no se puede considerar como un evento aislado. Habitualmente, en los primeros momentos tras un TCE los pacientes se muestran confusos mentalmente y pueden mostrar alteraciones significativas en su comportamiento, pero en el contexto hospitalario inicial es muy compleja la valoración de los posibles trastornos o alteraciones que se desarrollarán en fases posteriores y que se fraguan en la interacción del paciente con su entorno (Masel & DeWitt, 2010).

2 Apatía

2.1 Definición

La apatía es un concepto conocido para la población general que entraña muchas dificultades en su operativización teórica: se considera tanto un síntoma como un síndrome (Brown & Pluck, 2000). La apatía, a su vez, se presenta en numerosas patologías en los entornos clínicos de salud mental y de neurología. Se puede observar en procesos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA), donde es un síntoma central, en la enfermedad de Parkinson (EP), en otras demencias, en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y en la parálisis supranuclear progresiva; también en el daño cerebral adquirido, como el traumatismo craneoencefálico y en los accidentes cerebrovasculares; y también en patología psiquiátrica, como la depresión mayor o la esquizofrenia (Husain & Roiser, 2018). Los estudios en las diferentes patologías coinciden en que es una afectación muy limitante que eleva las tasas de estrés en los cuidadores y en los familiares y en los pacientes reduce la adherencia a los tratamientos (Arnould et al., 2015).

El término apatía procede del griego: el prefijo “a” y la palabra “pathos”, que significa “sin sentimiento”. Esta definición inicial de apatía, que únicamente reflejaba la dimensión emocional, fue evolucionando, incluyendo posteriormente las dimensiones cognitiva y comportamental. En la actualidad, la definición de apatía incluye una carencia de entusiasmo (dimensión emocional), interés (dimensión cognitiva) y reducción en la velocidad de actuación (dimensión conductual). En el contexto clínico y de investigación, las definiciones de apatía tienen esta tendencia de reflejar la multidimensionalidad del término. En la Tabla 2.1 se esquematizan las diferentes definiciones de apatía a lo largo del tiempo.

Tabla 2.1: Definiciones de apatía a lo largo del tiempo. Tomado y traducido de Lanctot & Aleman (2021).

Autor	Definición de Apatía
Marin (1990)	Disminución en la motivación (no atribuible a una disminución nivel de conciencia, un deterioro cognitivo o una alteración emocional)
Cummings et al. (1994)	Trastorno de interés o motivación; incluye falta de emoción, falta de iniciación y falta de entusiasmo
Stuss et al. (2000)	Trastorno de la iniciativa, que se manifiesta como una falta de iniciativa a la acción, que puede ser afectiva, conductual o cognitiva; incluye la "apatía social", un trastorno del sentido de sí mismo y de la conciencia social
Robert et al. (2002)	Trastorno de la motivación que incluye embotamiento emocional, falta de iniciativa y de interés
Sockeel et al. (2006)	Trastorno de la curiosidad intelectual, de la iniciación a la acción, de la emoción y de la autoconciencia
Levy & Dubois (2006)	Trastorno de conductas voluntarias dirigidas a objetivos; con tres subtipos de alteración en el procesamiento de "señales": emocional-afectivas, cognitivas y de autoactivación
Starkstein & Leentjens (2008)	Trastorno de la motivación con disminución de la conducta y la cognición dirigida a objetivos
Ang et al. (2017)	Trastorno de la motivación caracterizado por una disminución en la iniciativa (conductual), en la sensibilidad emocional y en la motivación social. Puede apreciarse en un menor grado en sujetos sanos.
Husain & Roiser (2018)	Entidad multicomponente, esencial la comprensión funcional y los mecanismos cerebrales asociados a las manifestaciones aparentes de la apatía.
Robert et al. (2018)	Una reducción cuantitativa de la actividad dirigida a objetivos, que puede darse en las dimensiones conductuales o cognitivas, emocionales y sociales

El primer autor que define apatía es Robert. S. Marin en 1990. Este autor encuadra la apatía en una alteración de la motivación que muchos autores posteriores mantienen. En esta línea resulta interesante también enunciar la definición de motivación. Las definiciones clásicas como la de Atkinson en 1978 (Atkinson et al., 1978) propone que la motivación está implicada en la "dirección, intensidad y persistencia de la conducta propositiva". Jones en 1955 (Jones, 1955) plantea que la motivación está relacionada con cómo el comportamiento "se inicia, se energiza, se sostiene, se dirige, se detiene y qué tipo de reacción subjetiva aparece en el organismo cuando todo esto ocurre". Actualmente la motivación está muy vinculada a los procesos que nos permiten desarrollar comportamientos dirigidos a metas.

Teniendo en cuenta la definición de apatía y de motivación podemos concluir que la apatía hace referencia a una disminución cuantitativa de los comportamientos generados por el sujeto dirigidos a alcanzar una meta, siempre en comparación con el funcionamiento previo del sujeto o con su grupo de referencia según su edad y el contexto cultural.

2.2 Componentes de la apatía

La apatía puede enmarcarse a nivel teórico en el modelo del comportamiento dirigido a metas que inicialmente proponen Brown y Pluck (Brown & Pluck, 2000) (ver Figura 2.1).

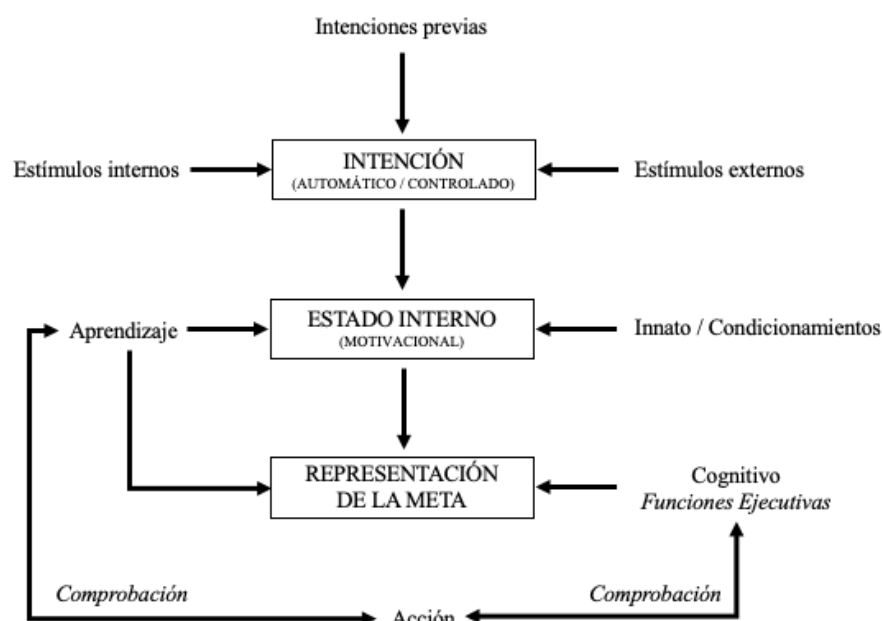


Figura 2.1: Esquema adaptado de Brown & Pluck (2000) sobre el modelo de comportamiento dirigido a metas.

El matiz de “dirigidos” implica una acción activa por parte del sujeto que con su conocimiento pretende alcanzar una meta mediante una acción. Para alcanzar el objetivo o meta son necesarios una serie de pasos que permitan su consecución. La apatía puede ser consecuencia de la alteración de cualquiera de estos pasos (procesamiento de

estímulos externos e internos relevantes para la intención de actuar, elaboración del plan de acción, iniciación, ejecución, control, etc.)

En este modelo, los autores proponen tres componentes diferenciados: emocional, cognitivo y comportamental, y defienden la integración funcional de los mismos. Este artículo está centrado en los síntomas negativos, entre ellos la apatía, de la esquizofrenia, pero puede fácilmente trasladarse a otras patologías que presenten alteraciones en la motivación. Estos tres componentes de la apatía son también las tres dimensiones clínicas que se plantean en los recientes criterios diagnósticos del término (Robert et al., 2018). La sintomatología apática puede aparecer en un paciente por una alteración en cualquiera de estos tres componentes de la motivación.

El componente cognitivo hace referencia a los procesos de selección del objetivo o meta, la planificación de las acciones necesarias hasta su consecución, la evaluación de la alternativa más adecuada y la comparación de lo que se está desarrollando con las expectativas iniciales para controlar y mantener la actividad si todo se está consiguiendo según lo planeado. Esta componente tiene mucha relación con las funciones ejecutivas, que son aquellas capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. Habitualmente, en las funciones ejecutivas se incluyen los siguientes componentes: formulación de metas (capacidad de generar y seleccionar estados deseables en el futuro), planificación (selección de acciones, elementos y secuencias necesarios para alcanzar un objetivo), desarrollo (habilidad para iniciar, detener, mantener y cambiar entre acciones planificadas) y ejecución (capacidad para monitorizar y corregir actividades) (Lezak, 1982; Tirapu-Ustárroz et al., 2017). Una alteración en este componente daría lugar a lo que se conoce como inercia cognitiva e implica una menor autogeneración de reglas, dificultades para el cambio de *set* mental o conductual y dificultad en la autogeneración de estrategias para la recuperación de información desde la memoria episódica y semántica. En los síndromes frontales, la apatía se asocia con lesiones mediales del córtex prefrontal (Cummings, 1993; Duffy & Campbell, 1994).

El componente emocional de la apatía hace referencia a los procesos de selección de los objetivos en función de los deseos y preferencias del sujeto, también a la evaluación, la comparación y la intención. Si se produce una asociación entre un estado interno positivo y la acción, ésta tenderá a repetirse en nuevas ocasiones futuras. Este componente se asocia con el sistema de valoración que incluye las creencias, los valores, las preferencias y los gustos de una persona. Una alteración en este componente de la apatía produce una reducción cuantitativa en la intensidad de la respuesta emocional a estímulos, tanto positivos como negativos, y una reducción en la preferencia ante distintos estímulos alternativos que se denomina indiferencia afectiva (Le Heron et al., 2018).

Por último, el componente comportamental se relaciona con las fases del proceso que culminan con la acción o la secuencia de acciones que se inician y ejecutan con la intensidad y el esfuerzo asociado al estado motivacional del sujeto en relación con la consecución de a meta en cuestión. La alteración de este componente en los pacientes que manifiestan apatía se da por falta de iniciativa, los pacientes inician alguna conducta, pero no persisten en ella. También producen en los que les rodean y en ellos mismos sensación de falta de esfuerzo, disminuye la frecuencia con la que el individuo se implica o inicia una actividad para conseguir el objetivo. Finalmente, los pacientes reducen el tiempo que el sujeto dedica a la satisfacción del motivo de su conducta. El componente comportamental es el más fácil de observar y evaluar, también para sus familiares (Le Heron et al., 2019).

En los criterios diagnósticos de 2018 (Robert et al., 2018) se incluye un componente de la apatía denominado interacción social. Esta dimensión hace referencia al grado de participación del sujeto en las relaciones sociales.

2.3 Diagnóstico de Apatía

Los primeros criterios diagnósticos de apatía se basan en la definición de apatía de los autores Marin (Marin, 1991) y Starkstein et al. (Starkstein, 2000; Starkstein & Leentjens, 2008). En base a estos criterios, una persona será diagnosticada de apatía si

presenta: falta de motivación, comparada con su nivel previo de funcionamiento o los estándares según su edad y cultura (Criterio A). Los síntomas deben estar presentes durante al menos 4 semanas, durante la mayor parte del día, y pertenecer a alguno de los siguientes tres dominios (comportamiento dirigido a objetivos, cognición y/o emoción) (Criterio B). Los síntomas deben causar un deterioro significativo en áreas relevantes de funcionamiento (Criterio C). Finalmente, los síntomas no deben ser explicados por un deterioro en el nivel de conciencia o los efectos del consumo de sustancias (Criterio D).

Estos criterios representaron una primera aproximación para dar estructura a esta entidad clínica mediante su definición, la descripción de los dominios donde los síntomas de apatía pueden aparecer, la referencia a las consecuencias de estos síntomas en términos de funcionalidad, y la exclusión de criterios. Este trabajo también pone de manifiesto la necesidad y la relevancia de alcanzar un consenso sobre los criterios diagnósticos de la apatía para facilitar la investigación futura. Tras este trabajo, se observa un incremento en el interés por conocer los correlatos de la apatía, su impacto en los pacientes y el desarrollo de posibles tratamientos.

En el año 2008, durante el congreso de la Asociación Europea de Psiquiatría, se llegó a un consenso sobre los criterios diagnósticos de la apatía que fue publicado posteriormente en 2009. Este trabajo está desarrollado en el contexto de la EA (Robert et al., 2002). La principal aportación de estos nuevos criterios fue añadir que la motivación podía relacionarse con la respuesta del sujeto a estímulos externos e internos. Por lo tanto, esta idea se explicitaba en cada uno de los tres dominios: conductas, emociones y cogniciones autoiniciadas o internas, y conductas, emociones y cogniciones como respuesta a estímulos externos. Aplicando estos criterios, la apatía estaba presente en el 55% de los casos de pacientes con EA, el 70% de los casos de demencia mixta, en el 43% de los casos de deterioro cognitivo leve, en el 53 % de los casos de esquizofrenia y en el 94% de los casos de depresión mayor (Mulin et al., 2011).

Los criterios de 2009 se utilizaron ampliamente en la práctica clínica y en el ámbito de la investigación, pero los estudios que se han desarrollado en la última década han avanzado en la comprensión de la apatía en los trastornos neurológicos y psiquiátricos, introduciendo con mayor frecuencia las bases biológicas y los correlatos neuroanatómicos (Le Heron et al., 2018). Estos avances han propiciado una nueva revisión de los criterios diagnósticos.

Una razón que desencadena esta revisión es la crítica a la definición de apatía como un trastorno de la motivación que contempla el criterio A. La motivación es difícil de medir con objetividad haciendo alusión a estados internos del sujeto (Levy & Dubois, 2006). De manera paralela ha ido cobrando más relevancia en el ámbito de la neurociencia el concepto de comportamiento dirigido a metas, que se refiere a los procesos mediante los cuales se traduce un estado interno en una acción observable con el objetivo de alcanzar una meta (Brown & Pluck, 2000). Este concepto parece ser más adecuado a la hora de operativizar la apatía, especialmente en el contexto clínico. Otra razón que propicia la actualización de los criterios diagnósticos es que los diferentes dominios de la apatía recogidos en el criterio B han sido objeto de discusión, especialmente la necesidad de agregar un nuevo componente que contemple la interacción social como un dominio de apatía (Ang et al., 2017). Los criterios consensuados en 2018 se exponen en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Criterios diagnósticos de apatía de 2018. Tomado y traducido de Robert et al. (2018).

Para un diagnóstico de apatía, el paciente debe cumplir los criterios A, B, C y D.	
Criterio A	Una reducción cuantitativa de la actividad dirigida a objetivos, ya sea en el comportamiento, en dimensiones cognitivas, emocionales o sociales, en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente en estas áreas. Estos cambios pueden informarse por el propio paciente o por la observación de otros.
Criterio B	La presencia de al menos dos de las siguiente tres dimensiones durante un período de al menos 4 semanas, estando presente la mayor parte del tiempo: B1. Comportamiento y cognición. Pérdida o disminución de la conducta o actividad cognitiva dirigida a objetivos evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes aspectos:

Nivel de actividad general: el paciente presenta un nivel de actividad reducido ya sea en casa o en el trabajo, realiza menos esfuerzo para iniciar o lograr tareas espontáneamente, o precisa que se le pida que las realice.

Persistencia de la actividad: el paciente es menos persistente para mantener en el tiempo una actividad o conversación, para encontrar soluciones a problemas o para pensar en formas alternativas de lograr su solución si se vuelven difíciles.

Tomar decisiones: el paciente tiene menos interés o precisa un mayor tiempo para tomar decisiones cuando existen diferentes alternativas (por ejemplo, seleccionar programas de TV, preparar comidas, elegir en un menú, etc.).

Interés por cuestiones externas: El paciente tiene menos interés o reacciona en menor medida ante noticias, ya sean buenas o malas, o tiene menos interés en realizar cosas nuevas.

Bienestar personal: El paciente está menos interesado en su propia salud, bienestar o imagen personal (apariencia general, aseo, ropa, etc.).

B2. Emoción.

Pérdida o disminución de la emoción evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes aspectos:

Emociones espontáneas: el paciente muestra menos emociones espontáneas (autogeneradas) relacionadas con sus propios asuntos, o parece menos interesado en aspectos que deberían ser importantes para él o para las personas allegadas.

Reacciones emocionales al entorno: expresa menos la reacción emocional a eventos tanto positivos como negativos que le afecta a él directamente o a sus personas allegadas (por ejemplo, cuando las cosas van bien o mal, respondiendo a bromas o cuestiones de un programa de televisión o una película, o cuando se le molesta o se le pide que haga cosas que preferiría no hacer).

Repercusión en los demás: le preocupa menos la repercusión de sus acciones o sentimientos sobre las personas que lo rodean.

Empatía: muestra menos empatía hacia las emociones o sentimientos de los demás (por ejemplo, sentir tristeza o felicidad cuando alguien está triste o feliz, mostrarse conmovido cuando otros necesitan ayuda).

Expresiones verbales y no verbales: el paciente muestra una menor expresión verbal y no verbal que refleje su estado emocional.

B3. Interacción social

Pérdida o disminución de la participación en las relaciones sociales evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes aspectos:

Iniciativa social espontánea: el paciente muestra una menor iniciativa espontánea a la hora de proponer actividades sociales o de ocio a su familia u otras personas.

Interacción social estimulada por el contexto: el paciente participa menos, o se siente menos cómodo o más indiferente en actividades sociales o de ocio sugeridas por las personas que lo rodean.

Relación con familiares: muestra menos interés hacia los miembros de la familia (por ejemplo, para interesarse sobre qué les está pasando, para reunirse con ellos o para iniciar un contacto con ellos).

Interacción verbal: el paciente inicia una conversación con menos frecuencia, o se retira pronto de ella.

Confinamiento: prefiere quedarse en casa con más frecuencia o más de lo habitual y muestra menos interés por salir para reunirse con otras personas.

Criterio C

Estos síntomas (Criterios A y B) causan un deterioro clínicamente significativo en el ámbito social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento.

Criterio D	Los síntomas (Criterios A y B) no se explican exclusivamente o se deben a discapacidades físicas (por ejemplo, ceguera y pérdida de audición), a discapacidades motoras, a una disminución nivel de conciencia, a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas de abuso, medicación), o cambios importantes en el entorno del paciente.
-------------------	--

Con estos criterios se han obtenido datos de que el 25% de pacientes con deterioro cognitivo leve, el 57% de pacientes con trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad y trastorno bipolar) y el 77% de pacientes con trastornos neurocognitivos severos presentan apatía. De los pacientes que fueron diagnosticados con apatía la totalidad cumplieron los criterios en la dimensión cognitiva/comportamental, el 73,1% cumplió los criterios de la dimensión emocional, y 97,4% cumplió con los criterios de la dimensión de interacción social. La dimensión cognitiva/comportamental mostró la mayor sensibilidad, y el conjunto de la dimensión emocional y la de la interacción social la mayor especificidad (Manera et al., 2019).

Es importante contar con criterios de diagnóstico de apatía por dos razones principales: promover la investigación y mejorar la práctica clínica. Los criterios diagnósticos de apatía de 2018 (ver Tabla 2.2) tienen la ventaja de abarcar diferentes patologías, incluidas las neurodegenerativas, neurológicas y psiquiátricas, lo cual aporta un aspecto unificador a la definición de apatía. Una definición más precisa de apatía puede contribuir también a una mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes. Sin embargo, también es necesario comprender las peculiaridades de la apatía en cada categoría diagnóstica. Este objetivo fue logrado por un grupo de consenso en 2021 (David S. Miller et al., 2021), que definió los criterios diagnósticos de apatía únicamente en los trastornos neurocognitivos, como se recoge en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013). La práctica clínica es también un objetivo crucial de los criterios diagnósticos, concretamente para orientar la intervención terapéutica más adecuada para cada paciente (Zeisel et al., 2016). Sin embargo, no se debe obviar que en el contexto clínico la individualización de las intervenciones suele ser la manera de

conseguir cambios deseados en los pacientes y no tanto el desarrollo de programas de intervención rígidos y genéricos (Starkstein & Hayhow, 2019).

2.4 Diagnóstico diferencial de la apatía con otras entidades

La apatía aparece frecuentemente de manera comórbida con otros síndromes similares en los que los pacientes presentan una disminución en el interés, baja motivación o reducción en los comportamientos dirigidos a metas (Husain & Roiser, 2018). Además, hay algunos términos que se usan habitualmente para describir sintomatología apática como abulia y sintomatología negativa (Brown & Pluck, 2000).

Estos solapamientos ponen de manifiesto la dificultad para distinguir la apatía de otras condiciones clínicas. Los datos neuroanatómicos también muestran este solapamiento en cuanto a las regiones cerebrales afectadas en la apatía y en otros síndromes similares como la anhedonia, la fatiga, la depresión, la abulia y la sintomatología negativa. Se ha observado habitualmente en estas entidades clínicas alteración o atrofia de la corteza cingulada anterior dorsal, el córtex prefrontal ventromedial y orbitofrontal, el estriado ventral y el área tegmental ventral, así como en los circuitos donde estas estructuras están implicadas (Gotlib & Hamilton, 2008; Husain & Roiser, 2018; Pardini et al., 2010).

En los siguientes apartados se irá describiendo con más detalle los posibles síndromes o síntomas que pueden excluirse en el proceso de diagnóstico diferencial de apatía.

2.4.1 Depresión

La depresión puede constituir un síntoma, pero al igual que la apatía también se puede conceptualizar como un síndrome. El trastorno depresivo mayor configuraría este síndrome y según los criterios del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) deben aparecer durante al menos dos semanas una serie de síntomas, siendo un requisito que uno de estos síntomas sea la pérdida de interés o placer. Otros posibles síntomas que se incluyen en este diagnóstico son la pérdida de peso significativa e inexplicable, la disminución del apetito, enlentecimiento a nivel cognitivo y motor, fatiga o pérdida

de energía, sensación de inutilidad, disminución en la capacidad para pensar o concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte, ideación e intentos autolíticos. Dado que la pérdida de interés es una característica central del diagnóstico de depresión, no resulta sorprendente que la apatía y la depresión a menudo coexistan en diversas patologías psiquiátricas y neurológicas (Olin et al., 2002). Esta realidad clínica de solapamiento de ambos síndromes también se refleja en algunas de las escalas empleadas para valorar la apatía y la depresión que comparten elementos comunes.

Sin embargo, evidentemente no son entidades idénticas y pueden diferenciarse (Radakovic, 2016); en la dimensión emocional la apatía se asocia con un embotamiento emocional, mientras que la depresión es un trastorno afectivo caracterizado por un descenso patológico y mantenido del estado de ánimo (Brown & Pluck, 2000). A diferencia de la depresión, en la apatía el paciente no refiere experimentar angustia por su estado afectivo, tampoco aparecen pensamientos negativos hacia uno mismo, y sobre el futuro; por último, en la apatía hay una reducción en la respuesta emocional, pero en la depresión no se reduce la respuesta, sino que se observa una respuesta sesgada. Haciendo referencia a la dimensión cognitiva de ambos síndromes, las estrategias desarrolladas en la apatía son pasivas, mientras que en la depresión tienden a ser estrategias de evitación que el paciente desarrolla activamente (Finset & Andersson, 2000). También se puede observar que los pacientes con depresión tienden a subestimar sus capacidades mientras que los pacientes con apatía sobreestiman sus propias capacidades. Además, existe una sólida asociación entre el grado de apatía (no de depresión) y el grado de deterioro cognitivo, en particular en las funciones ejecutivas (Szymkowicz et al., 2018). En la EP, se ha observado que la sintomatología depresiva está asociada con un estado menos avanzado de la enfermedad y con alteraciones motoras más intensas, mientras que la apatía se asocia a un mayor grado de deterioro cognitivo (Camargo et al., 2018). En el TCE Kant 1998 planteaba que en aproximadamente dos tercios de estos pacientes convivían ambas patologías, depresión y apatía. En cuanto al sustrato neuroanatómico de ambas entidades, se aprecia un solapamiento únicamente en algunas regiones, siendo especialmente relevantes para ambas entidades la corteza prefrontal y el cíngulo (Dan et al., 2017). La distinción entre apatía y

depresión es importante en la práctica clínica ya que permitirá adecuar el tratamiento farmacológico y la intervención psicológica de cada paciente.

2.4.2 Anhedonia

En el campo de la psiquiatría, la anhedonia se define como la incapacidad de una persona para experimentar placer (Rømer Thomsen et al., 2015). La anhedonia también se ha asociado con una pérdida de interés o disfrute en la realización de actividades previamente gratificantes (Treadway & Zald, 2011). La anhedonia también puede estructurarse, como la apatía, como un constructo multidimensional con ejes dissociables de pérdida de interés o placer en el ámbito social, en las experiencias sensoriales o en las actividades de ocio (Rizvi et al., 2015).

La anhedonia es un síntoma central en el trastorno por depresión mayor (TDM). Según el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), los pacientes que cumplen los criterios para el TDM deben tener cinco o más síntomas, uno de los cuales debe ser la presencia de un estado de ánimo deprimido o anhedonia. También se incluye como síntoma negativo en la esquizofrenia y en los criterios diagnósticos del trastorno por estrés postraumático, los trastornos de la conducta alimentaria y el trastorno por abuso de sustancias (Le Heron et al., 2019).

La comorbilidad entre la apatía y la anhedonia es habitual en algunas patologías como la EP y la esquizofrenia. Posiblemente los instrumentos de evaluación que se usan en estos cuadros clínicos no facilitan la distinción, utilizando términos ambiguos que incluyen ambas entidades (Leentjens et al., 2008). Sin embargo, los datos obtenidos mediante autoinforme que reportan los propios sujetos sobre apatía y anhedonia, en la población general, no muestran una elevada correlación, lo que apoya que hay aspectos únicos de la anhedonia no relacionados con la apatía y viceversa (Ang et al., 2017).

2.4.3 Abulia

Las personas con abulia presentan dificultad para iniciar comportamientos, sin embargo, pueden realizar dichas acciones cuando se les solicita verbalmente. La abulia

puede ser un síntoma negativo significativo en la esquizofrenia. Una forma extrema de abulia sería el mutismo acinético, caracterizado por muy escasos o inexistentes movimientos o verbalizaciones generados por el paciente. En el campo de la psiquiatría, algunos autores consideran la abulia como una forma grave de apatía (Starkstein & Leentjens, 2008). De hecho, en la práctica clínica pueden ser términos muy similares (Vijayaraghavan et al., 2002). Sin embargo, la apatía tal como se definió en el 2009 así como en los recientes criterios diagnósticos de 2018 abarca una gama más amplia de síntomas ya que incluye síntomas relacionados con estímulos internos y externos al paciente.

2.4.4 Fatiga

La fatiga es un síntoma muy común que podemos encontrar referido por un elevado porcentaje de la población general. Habitualmente la fatiga es transitoria, autolimitada y puede ser explicada por ciertas circunstancias que rodean al sujeto. Sin embargo, hay una minoría de personas que padece fatiga persistente. Cuando la fatiga no puede explicarse por una afección médica como anemia o hipotiroidismo, puede deberse a un síndrome de fatiga crónica o encefalomiелitis miálgica (Afari & Buchwald, 2003). Todavía no existe un consenso claro sobre su definición, pero actualmente el síndrome de fatiga crónica se describe como un trastorno de más de 6 meses de duración que se manifiesta por una fatiga inexplicable, malestar tras la realización de un esfuerzo, sueño no reparador y disfunción cognitiva o intolerancia ortostática. Este diagnóstico requiere que haya una reducción significativa en la participación del paciente en actividades respecto a su nivel inicial (Brurberg et al., 2014). En este punto el término fatiga y apatía se solapan, así como el de depresión. La fatiga a nivel sintomatológico puede estar asociada con la apatía en trastornos como la EP, el TDM y la EM (Cochrane et al., 2015; Skorvanek et al., 2015). En la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE10 (World Health Organization, 1993), los criterios diagnósticos para el TDM incluyen la fatiga o reducción de la energía como síntoma central junto con la anhedonia y el estado de ánimo bajo. Sin embargo, la apatía y la fatiga se distinguen. El embotamiento emocional no es una característica clave de la fatiga y sí de la apatía, mientras que varias características de la fatiga (por

ejemplo, sueño no reparador) no son características centrales en los criterios de diagnóstico de apatía.

2.4.5 Sintomatología negativa

En el contexto de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, los síntomas negativos incluyen apatía, alogia, anhedonia, conducta asocial (por ejemplo, disminución de la capacidad para sentir intimidad y cercanía con otras personas), anergia, embotamiento afectivo y deterioro de la atención (Brown & Pluck, 2000). Por tanto, se incluye la apatía en el espectro de síntomas negativos. Las descripciones clínicas y los estudios científicos sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia sugieren que la apatía es un elemento central de esta sintomatología (Leentjens et al., 2008). Sin embargo, la sintomatología negativa presenta más complejidad clínica que la apatía, tanto en términos de su fenomenología como en los mecanismos neuroanatómicos subyacentes.

2.5 Evaluación

A pesar de que, como se ha mencionado anteriormente, no existe actualmente una definición unificada de apatía, las escalas de medición son instrumentos que ayudan a conceptualizar el término (Radakovic et al., 2015). La mayoría de estos instrumentos se basan en la definición de apatía propuesta por Marin (Lanctôt et al., 2017; Marin, 1991).

En el contexto clínico y en el ámbito de investigación, la apatía se evalúa utilizando una variedad de métodos estructurados como las entrevistas clínicas basadas en criterios diagnósticos, la administración de escalas de medida y la observación conductual llevadas a cabo por un especialista que atiende tanto al paciente como a la información aportada por el cuidador (Guercio et al., 2015). Es importante destacar que las herramientas de evaluación en la apatía, como en otras entidades en el campo de la psicología, son necesarias para obtener una medida fiable de la gravedad del síntoma/síndrome que presenta el paciente, valorar los cambios a lo largo del tiempo, distinguiéndolo de otros síntomas o síndromes similares o comórbidos (Robert et al., 2010). Al evaluar la apatía en los trastornos neurocognitivos, la fuente de información es muy

relevante. El autoinforme puede no siempre ser apropiado en los trastornos neurocognitivos debido al deterioro de la capacidad de introspección que sufren los pacientes (Lanctôt et al., 2017).

Se han desarrollado varias herramientas específicas para valorar la apatía y en algunas pruebas generales también puede encontrarse un apartado que alude a la sintomatología apática. Ninguno de estos instrumentos se ha validado para el TCE, aunque sí para otras alteraciones neurológicas y psiquiátricas. En los siguientes apartados se enumeran y describen estas herramientas psicométricas:

2.5.1 Inventario NPI (Neuropsychiatric Inventory) y sus variantes:

El NPI está disponible en cuatro versiones: la entrevista estructurada original (NPI), un cuestionario abreviado que recoge la visión de un allegado (NPI-Q), una entrevista estructurada diseñada para su uso en residencias de ancianos (NPI-NH) y una versión revisada del NPI basada en la calificación del clínico evaluador (NPI-C).

El NPI original (Cummings et al., 1994) es una entrevista estructurada que evalúa diez comportamientos y dos síntomas neurovegetativos que son frecuentes en los procesos de demencia. El NPI se enfoca en comportamientos de nueva aparición y/o cambios de comportamiento desde el diagnóstico. La sección G de este instrumento evalúa apatía/indiferencia. Esta herramienta está bien validada y se usa comúnmente en AD y poblaciones con EP (Leentjens et al., 2008). El NPI se administra a través de una entrevista estructurada y dirigida a una persona diferente del paciente, a ser posible que conviva con él e informe de la sintomatología de éste. Idealmente, la entrevista se lleva a cabo en ausencia del paciente para facilitar una discusión abierta sobre los comportamientos. Se valoran los cambios de comportamiento utilizando un marco de tiempo de 4 semanas. Las preguntas de apatía hacen alusión a la pérdida de interés en diferentes áreas: las cosas que rodean al paciente, iniciar actividades, conversaciones y tareas rutinarias. En cada área se codifica la frecuencia de aparición, la gravedad y el estrés de cuidador.

El NPI-Q (Kaufer et al., 2000) se constituye como una versión abreviada del NPI original dirigida al cuidador del paciente. En este caso sólo hay un ítem destinado a la valoración de la apatía. El objetivo de esta escala es valorar la severidad de la sintomatología que ha sido confirmada previamente. Se sustenta en la idea de que la gravedad de la sintomatología correlaciona positivamente y con más fuerza con el estrés del cuidador que con la frecuencia de los síntomas (Cummings et al., 1994; Kaufer et al., 1998, 2000).

El NPI-NH (Wood et al., 2000) fue desarrollado para su uso por el personal de enfermería. La escala debe ser respondida por el personal de enfermería que informa sobre las conductas de los pacientes en su cuidado diario. El NPI-NH se puede utilizar con el marco de tiempo tradicional de 4 semanas o para cualquier otro período predefinido, está validado para su uso en entornos clínicos y de investigación.

El NPI-C (de Medeiros et al., 2010) es un instrumento ampliado que incluye la opinión del paciente, del cuidador y del clínico que valora el caso. En el dominio de la apatía se agregaron elementos basados en los criterios diagnósticos de 2009 (Robert et al., 2009). Este instrumento se desarrolló para adaptarse a las necesidades de evaluación que precisaban los ensayos clínicos, haciendo hincapié en la minimización del sesgo que aportaba cada informante.

El NPI y sus versiones generalmente se asocian con la evaluación de diversos síntomas neuropsiquiátricos, pero además es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la apatía en entornos clínicos y de investigación. Sin embargo, no es una herramienta que aporte una visión global de la apatía abordando su multidimensionalidad (Lanctôt et al., 2017).

2.5.2 Entrevista estructurada SCIA (Structured Clinical Interview for Apathy)

Ésta es la única entrevista clínica estructurada disponible para evaluar la apatía. La SCIA (Starkstein et al., 2005) se basa también en la definición de apatía propuesta por Marin (Marin, 1991) y en los criterios validados de Starkstein et al. (Starkstein et al.,

2001). Es una medida basada en el criterio clínico y su estructura se basa en el DSM IV. La SCIA evalúa cada criterio diagnóstico utilizando dos preguntas clave y luego propone preguntas de seguimiento (frecuencia, fecha aproximada de aparición, etc.) que se utilizan para evaluar la gravedad de los síntomas. Está validada para su uso en poblaciones de pacientes con EA y EP (Drijgers et al., 2010; Starkstein et al., 2005).

2.5.3 Escala AES (Apathy Evaluation Scale)

Esta escala (Marin et al., 1991) se conoce como la primera herramienta desarrollada y validada dirigida exclusivamente a evaluar la gravedad de la apatía. Es una herramienta con muy buenos resultados en la EA (Guercio et al., 2015), con sensibilidad para diferenciar a los pacientes con probabilidad de desarrollar EA de los ancianos cognitivamente normales, basándose en la severidad de la sintomatología apática que manifiestan (Marin et al., 1991, 1993). Pero su uso no se limita a la EA, también se usa en otras patologías neuropsiquiátricas, como la distrofia miotónica tipo 1 (Van Dorst et al., 2019), la ELA (Femiano et al., 2018), el accidente cerebrovascular (Yang et al., 2015) y la esquizofrenia (Ohtani et al., 2014). Es la escala que más frecuentemente se ha utilizado en los estudios con TCE (Andersson & Bergedalen, 2002; Finset & Andersson, 2000; Lane-Brown & Tate, 2009). La AES consta de tres versiones. Cada una se puntúa basándose en la opinión de una persona. La AES-P que se obtiene de los datos aportados por el paciente, la AES-I en la que los datos son aportados por un allegado o cuidador del paciente y, por último, la AES-C que se obtiene de los datos que aporta el clínico que valora al paciente. El contenido de todas las versiones es el mismo. La AES- I y AES-P son cuestionarios, pero el AES-C se completa con estructura de entrevista. En la AES-C, el clínico toma en consideración tanto su criterio como lo que refieren los cuidadores para realizar su propio juicio de cada ítem. Las tres versiones de la AES facilitan la consideración de diversas fuentes de información potencialmente complementarias, especialmente porque la apatía se asocia frecuentemente con anosognosia y deterioro cognitivo. Hasta la fecha, no está claro si alguna de las tres versiones de AES proporciona una ventaja particular sobre las demás (Guercio et al., 2015). Las tres versiones de AES evalúan los dominios de apatía de Marin

mediante diferentes ítems destinados a cada uno de ellos: conducta, cognición y emocionalidad asociados a la conducta dirigida a objetivos (Marin et al., 1991).

La escala consta de 18 ítems en total. Inicialmente fue desarrollada para su uso en poblaciones de ancianos específicamente con patologías como EA y otras demencias, EP, accidente cerebrovascular o depresión mayor, donde ha sido validado (Lanctôt et al., 2017; Marin et al., 1991). Cada elemento se puntúa en una escala *likert* de cuatro puntos. Las puntuaciones totales varían entre 18 y 72 puntos (Marin et al., 1991); las puntuaciones más altas en la escala indican una mayor sintomatología apática. El AES utiliza una referencia temporal de los síntomas de 4 semanas.

Una versión abreviada de diez ítems de esta escala que se denomina AES-10, ha sido desarrollada y validada especialmente en el contexto de las residencias de ancianos, ya que es más fácil de completar. La AES-10 se administra como una entrevista al cuidador del paciente. Los datos psicométricos de la AES-10 no indican pérdidas significativas de consistencia interna o validez de constructo en comparación con la AES (Lueken et al., 2017). El AES-10 proporciona una puntuación total que oscila entre 10 y 40 donde, al igual que la AES, las puntuaciones más elevadas indican mayor sintomatología apática.

2.5.4 Escala AS (Apathy Scale)

Ésta es una versión abreviada y modificada de la AES de Marin et al. (Marin et al., 1991). El objetivo de esta escala es ser una versión de más brevedad y menor dificultad de administración que la AES. La AS está compuesta por 14 ítems valorados por un cuidador o allegado. También se estructuran las posibles respuestas en una escala *likert* de 4 puntos. La puntuación total en este caso varía entre 0 y 42 puntos, vinculando las puntuaciones más altas con más gravedad en los signos de apatía del paciente. Se puede aplicar con un formato de autoinforme o mediante una entrevista estructurada. La AS se desarrolló originalmente para su uso en poblaciones de pacientes con EP, pero también está validada para uso en EA, enfermedad de Huntington y accidente

cerebrovascular, obteniendo datos satisfactorios respecto a la fiabilidad intraobservador e interobservadores (Starkstein et al., 1992).

2.5.5 Inventario AI (Apathy Inventory)

El AI (Robert et al., 2002) fue desarrollado y validado originalmente en francés. Evalúa la apatía de manera global, pero también hace un desglose en subdominios: embotamiento emocional, falta de iniciativa y pérdida de interés. El AI consta de tres ítems (uno por dominio), puede aplicarse en forma de autoinforme y como entrevista (Radakovic et al., 2015). Está validada para su uso en poblaciones de pacientes con EP, EA y DCL (Robert et al., 2002).

En la aplicación del AI como autoinforme, el paciente debe evaluar su propio comportamiento utilizando dos opciones de respuesta (sí/no) y clasificar la gravedad en un continuo de leve a severo para cada dominio. La estructura de las puntuaciones es similar a la del NPI (Cummings et al., 1994).

2.5.6 Entrevista DAIR (Dementia Apathy Interview and Rating)

La DAIR (Milton E. Strauss & Sperry, 2002) evalúa los cambios relacionados con la motivación, la respuesta emocional y el compromiso en pacientes con demencia. Posee una estructura de aplicación basada en una entrevista estructurada con el cuidador principal que evalúa la iniciativa, el interés y la participación del paciente en su medio durante las últimas 4 semanas (Radakovic et al., 2015). Esta escala tiene 16 ítems que se puntúan en una escala *likert* de 4 puntos. Se incluyen en la puntuación total solo los elementos donde se refiera un cambio con respecto al funcionamiento previo del paciente. Puntuaciones más altas indican mayor sintomatología relacionada con la apatía.

2.5.7 Escala LARS (Lille Apathy Rating Scale)

Esta escala se desarrolla con el objetivo de paliar las limitaciones de otras herramientas de evaluación e incluir diferentes dominios de la apatía (Sockeel et al., 2006). La escala LARS se basa en los principios conceptuales desarrollados por Marin et al. (Marin et al., 1991) y en la experiencia clínica de los autores. Proporciona una evaluación

completa de la apatía mediante una entrevista estructurada con el propio paciente (Sockeel et al., 2006) o con un allegado o cuidador (LARS- i) (Dujardin et al., 2008). Ambas versiones están validadas en población con EP (Sockeel et al., 2006). La LARS y la LARS-i constan de 33 ítems divididos en nueve dominios. Ocho de estos dominios se centran en las principales manifestaciones clínicas de la apatía como la reducción en el rendimiento cotidiano, desinterés, falta de iniciativa, reducción en la búsqueda de nuevas experiencias y motivación, atenuación de las respuestas emocionales, ausencia de preocupación y empobrecimiento de la vida social. El noveno dominio hace referencia a la autoconciencia, que supone una capacidad metacognitiva que mantiene la estructura entre el conocimiento pasado y los planes futuros de la persona (Stuss DT, Van Reekum R, 2000). La apatía se asocia con una disminución en la capacidad de autocrítica y en la adecuación del comportamiento a las claves sociales que proporciona el entorno (Sockeel et al., 2006). Cada subescala contribuye con la misma ponderación a la puntuación global, que oscila entre -36 y +36. Como en otras escalas, la puntuación más elevada representa mayor grado de sintomatología apática.

Hay una versión breve de la LARS que consta de 12 ítems que evalúan siete dominios (rendimiento cotidiano, intereses, iniciativa, búsqueda de nuevas experiencias, motivación, respuesta emocional y vida social) asociados a las manifestaciones clínicas de la apatía (Dujardin et al., 2013). Esta forma abreviada se administra como una entrevista estructurada, abarca la ventana temporal de las últimas 4 semanas y se califica con una puntuación comprendida entre -15 y 15 puntos (Dujardin et al., 2013).

2.5.8 Escala APADEM- NH (Apathy in Dementia, Nursing Home Scale):

La escala APADEM-NH se ha desarrollado para la evaluación de la apatía en pacientes institucionalizados con patología neurodegenerativa. Esta medida pretende paliar el efecto techo que se obtenía al aplicar otras escalas (AES, AI y DAIR) a esta población tan afectada (Agüera-Ortiz et al., 2015; Lanctôt et al., 2017). La escala APADEM-NH consta de 26 ítems, que evalúan los tres dominios de apatía descritos por Levy y Dubois (Levy & Dubois, 2006): emocional-afectivo, cognitivo y de autoactivación. La aplicación es en formato de entrevista, que se realiza al cuidador del paciente. Tras la

aplicación de esta escala se obtiene una puntuación de apatía general y tres subpuntuaciones por cada dominio. La puntuación total varía entre 0 y 78 puntos, donde los valores más altos también reflejan un mayor grado de apatía.

Se han descrito las escalas más frecuentemente utilizadas que tienen como objetivo la evaluación de la apatía exclusivamente. Además de estos instrumentos, y teniendo en cuenta que la apatía se manifiesta como un síntoma asociado a muchas patologías en el campo de la psiquiatría y la neurología, también se deben señalar aquellas escalas más generales donde hay un apartado dedicado a la valoración de la apatía. Hay mucha variabilidad entre estas herramientas con relación a la referencia temporal que utilizan, la fuente de información de donde obtienen los datos y el modelo teórico en el que se basan sus medidas; de hecho, algunas de ellas son anteriores a la primera definición de apatía propuesta por Marin (Marin, 1991). Todas ellas se presentan de manera esquematizada en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3: Escalas de Apatía generales.

Escala	Cómo se valora la apatía
Escala FrSBe (Frontal Systems Behaviour Scale) Grace et al. (1999)	Esta escala se basa en los diferentes síndromes frontales, siendo las manifestaciones apáticas una de las subescalas junto con la desinhibición y la disfunción ejecutiva. Un total de 14 ítems están dedicados a la evaluación de la apatía. Tiene diferentes versiones, tanto para el paciente, la familia como para el clínico. Siendo la versión informada por la familia la más utilizada.
Escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) Overall et al. (1967); Overall & Gorham (1962)	Es un instrumento clásico para el estudio y evaluación de la cantidad y la intensidad de los síntomas psiquiátricos. Tiene 24 ítems en su última versión. La apatía es uno de los cuatro factores que configuran su estructura. El factor de apatía incluye retraimiento emocional, afecto embotado, retraso motor y descuido de uno mismo.
Escala PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) Kay et al. (1987)	Esta escala es una adaptación de la BPRS. Esta enfocada a la valoración de los pacientes con esquizofrenia. La subescala de sintomatología negativa (PANSS-NS) es en la que se incluye la evaluación de la apatía. Tres ítems distintos de los 30 del total de la escala están dedicados a la apatía.
Escala BNSS (Brief Negative Symptoms Scale) Kirkpatrick et al. (2011); Gregory P. Strauss & Gold (2016)	Esta escala surge a partir de la conferencia para el desarrollo de consenso del Instituto Nacional de Salud Mental en 2005. Es habitualmente utilizada en el contexto de la investigación. Consta de 13 ítems que conforman 6 subescalas (anhedonia, angustia, asocialidad, abulia, afecto embotado y alogia). Además, los ítems se pueden agrupar en dos factores: Motivación-Placer (anhedonia, asocialidad y abulia) y Expresividad emocional (afecto embotado y alogia).

Entrevista CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) Kring et al. (2013)	Este instrumento, igual que el BNSS, surge de la conferencia para el desarrollo de consenso del Instituto Nacional de Salud Mental en 2005. Es una entrevista semi-estructurada que se basa en la experiencia subjetiva del paciente y en cómo este se comporta durante la entrevista. Presenta 13 ítems con las mismas subescalas que el BNSS: motivación / placer y expresión emocional.
Escala SNS (Self-Evaluation of Negative Symptoms) Dollfus et al. (2016)	Esta es una escala de <i>screening</i> que se usa en el contexto de los pacientes con esquizofrenia para valorar la sintomatología negativa a partir de su experiencia subjetiva contestando a esta escala. Es una escala que se completa en un tiempo breve. Consta de 20 ítems con cinco dimensiones (retraimiento social, disminución en la amplitud emocional, alogia, desmotivación y anhedonia). Los resultados del análisis factorial reflejan dos factores: apatía y emoción.
Escala NOSIE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation) Honigfeld & Klett (1965)	El objetivo de esta escala es la evaluación de pacientes con esquizofrenia en fase crónica dentro del entorno hospitalario. La apatía se evalúa dentro de los ítems valoran el retardo motor. En este caso la fiabilidad interjueces es mejor en los ítems que valoran sintomatología positiva, y no tanto en aquellos que valoran los síntomas negativos donde se incluiría la apatía.

Por último, cabe destacar la tendencia actual para valorar la apatía mediante medidas con mayor validez ecológica ecológicas que las escalas anteriormente descritas. Cada vez es más frecuente el uso de dispositivos que llevan los pacientes en su día a día con los que se pueden medir algunas variables como el movimiento. De esta forma se obtiene una medida objetiva y cuantitativa sobre el nivel de movimiento que presenta el paciente y que puede aportar mucha información sobre la dimensión comportamental de la apatía (Müller et al., 2006).

En resumen, existen muchas medidas validadas que pueden aplicarse en el contexto de la atención clínica y la investigación para evaluar la apatía y que se sustentan en los criterios diagnóstico de esta entidad. Por lo tanto, a medida que se van perfilando los criterios diagnósticos de la apatía deberían actualizarse los instrumentos para su evaluación. Actualmente, y dado que recientemente se han actualizado los criterios diagnósticos (Robert et al., 2018), son necesarias nuevas medidas que los contemplen reflejando la multidimensionalidad de la apatía con medidas independientes para cada dimensión.

2.6 Bases neuroanatómicas de la apatía

En los últimos años, diversos autores han tratado de aportar luz sobre las bases neuroanatómicas de la apatía. A continuación, se revisan algunos de estos trabajos. En primer lugar, se abordan los relacionados con imagen estructural, posteriormente se desarrollan las aportaciones desde las técnicas de imagen funcional.

2.6.1 Estudios estructurales

Actualmente, los estudios de neuroimagen estructural orientados a conocer el estado de las estructuras cerebrales y la composición de sus tejidos en pacientes con algún signo de neuropatología es un campo de investigación con una gran repercusión científica.

En relación con la sintomatología apática, hay diferentes estudios que sugieren áreas comunes en pacientes con diferentes afectaciones pero que comparten la presencia de signos de apatía. Estas áreas son los circuitos frontoestriatales, concretamente, en una revisión de Le Heron et al. (2018) que planteaba como objetivo definir el marco neurocognitivo común a los trastornos cerebrales que presentan manifestaciones apáticas, destacan la alteración del circuito que incluye el córtex cingulado anterior (ACC, *anterior cingulate cortex*) dorsal, el estriado ventral, incluyendo el núcleo accumbens (Le Heron et al., 2018).

Estos hallazgos tienen mucha relación con los estudios experimentales sobre los sistemas de motivación y los circuitos de recompensa, tanto en humanos como en animales (Hu et al., 2015; Richard et al., 2013). También se relaciona con modelos clásicos, como el de Alexander et al (Alexander et al., 1986), que se refiere al circuito de la apatía compuesto por el ACC, el núcleo accumbens, el globo pálido y el tálamo. Incluso Stuss y Van Reekum en el 2000 (Stuss DT, Van Reekum R, 2000) proponen regiones específicas para cada dimensión de la apatía según el modelo de Levy y Dubois (Levy & Dubois, 2006). El circuito que conecta la corteza orbitofrontal medial con el cuerpo estriado ventral se asociaría con los aspectos emocionales de la apatía, la conexión entre la corteza frontal dorsolateral y el núcleo caudado dorsal con la

dimensión cognitiva y la región del cíngulo anterior que conecta con los ganglios basales la asocia con la dimensión de la autoactivación.

La apatía como síndrome se asocia con regiones más amplias que las mencionadas, pero actualmente no se ha identificado un mecanismo neural del mismo. Una de las posibles alteraciones estructurales que deteriora estos circuitos es el daño de la sustancia blanca cerebral que conecta estos circuitos y que es observable en muchos de los trastornos en relación con la apatía. Algunos autores proponen rutas de la apatía, planteando la posibilidad de diferentes posibilidades neuroanatómicas para la expresión clínica de la apatía (Kos et al., 2016; Levy & Dubois, 2006). Este marco teórico es conocido como conectividad funcional y sostiene la idea de que no hay regiones anatómicas únicas relacionadas con manifestaciones conductuales, sino que los circuitos pueden ser flexibles y cambiantes dando lugar a un mismo comportamiento o rasgo (Park & Friston, 2013). Por ello, es interesante realizar estudios en diferentes poblaciones que muestran un mismo rasgo como es la apatía. En esta línea, también sería adecuado no realizar estudios de neuroimagen dirigidos por regiones de interés (ROI *region of interest*), ya que estos diseños experimentales podrían estar limitando la posibilidad de rastrear nuevas rutas de la apatía (Levy & Dubois, 2006). En el ámbito de la investigación en apatía, las regiones frontales han sido objeto de estudio habitual mediante metodología de ROI, pero cuando no se ha dirigido la observación a estas áreas han aparecido las áreas parietales también con gran implicación en este síndrome (Alexander & Stuss, 2000). Estudios con aplicación de diferentes técnicas de imagen como RM o PET y un enfoque transdiagnóstico es el futuro de la investigación en correlatos neurales de la apatía

2.6.2 Estudios funcionales

Mediante estudios de neuroimagen funcional también se pueden describir alteraciones en los sistemas cerebrales en términos de su función a través del nivel de activación en las diferentes regiones del cerebro, o los cambios en patrones de conectividad. En el ámbito de la apatía, los estudios de neuroimagen funcional apoyan la participación

de ciertos sistemas neuronales en relación con los comportamientos dirigidos a objetivos.

En la EA el ACC es el correlato anatómico que más asociación presenta con la apatía, mientras que las lesiones en los ganglios basales son las estructuras más asociadas a la apatía en los accidentes cerebrovasculares (Starkstein & Brockman, 2018). Estas regiones ocupan un rol central (*hub*) en las redes neuronales que intervienen en los procesos de selección de objetivos, inicio del plan de acción y ejecución. Además, son estructuras que tienen un papel relevante en patologías que también cursan con apatía como la esquizofrenia.

Los hallazgos de los estudios de neuroimagen funcional obtienen como resultado la relación del ACC, la corteza prefrontal medial, el cuerpo estriado, la ínsula, la corteza orbitofrontal y el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC, *dorsolateral prefrontal cortex*) (Kos et al., 2016). Además de las regiones anteriormente mencionadas ya conocidas por su implicación en los mecanismos de recompensa, en el inicio de las acciones y en las funciones ejecutivas, recientemente se ha incluido la corteza parietal (S. Tumati et al., 2019), aunque puede considerarse también como parte de la red de control frontoparietal.

La investigación futura debe centrarse en una medición más precisa de los componentes de los procesos subyacentes a la conducta dirigida a objetivos mediante el uso de tareas refinadas durante la resonancia magnética funcional. En la Figura 2.2 se propone un esquema que integra procesos cognitivos implicados en la apatía y las estructuras anatómicas asociadas a cada uno de ellos.

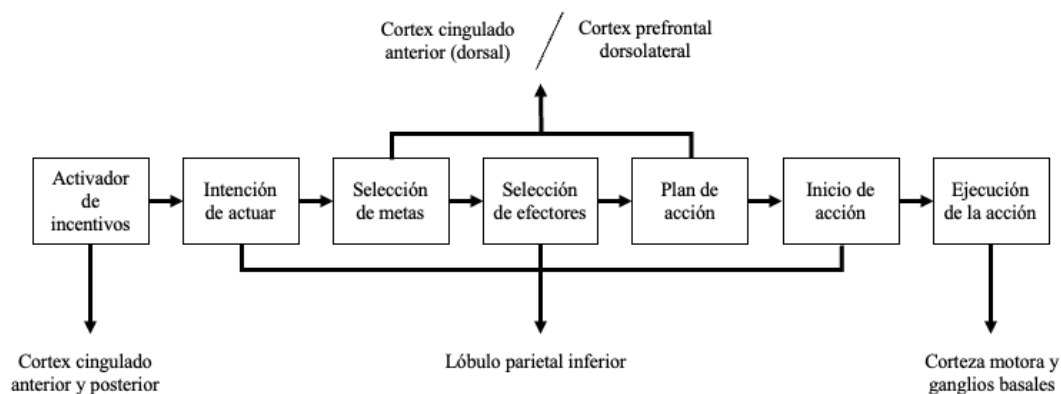


Figura 2.2: Esquema sobre procesos cognitivos y áreas neuroanatómicas implicadas en la apatía. Basado en Tumati et al (2019).

Como marco general, se cree que la asignación del valor de la recompensa es procesada por el ACC. Las áreas inervadas por dopamina, como el área tegmental ventral / sustancia negra y el estriado ventral, pueden jugar un papel impulsor, además de la corteza orbitofrontal. Basado en el valor de la recompensa y la relevancia personal, que se procesa en la corteza cingulada posterior, una intención de actuar se genera a través de la interacción dinámica del DLPFC y el lóbulo parietal inferior. La intención de actuar desencadena la preparación para el movimiento, donde el caudado y la corteza premotora juegan un papel relevante. La selección de las metas en el mundo externo y evaluación de diferentes caminos hacia la consecución de los objetivos son procesados por el DLPFC y el ACC dorsal. Paralelamente, un proceso dirigido internamente contribuye a la selección del objetivo externo apropiado, basado en el esquema corporal y planes motores alcanzables, con el caudado (Haber, 2016) y el cerebelo (Gao et al., 2018) jugando un rol relevante. Una vez que se selecciona un movimiento, la coordinación se procesa desde la corteza parietal lateral, que regula el control fino del movimiento seleccionado y los ajustes necesarios durante su ejecución. Tumati et al. (Tumati et al., 2019) han señalado un papel adicional de la corteza parietal en el momento de comparar el resultado real con el resultado esperado basándose en información visual y cambios en el esquema corporal. El cíngulo anterior dorsal evalúa el resultado con respecto a la meta original.

Como conclusión de los estudios de neuroimagen en el ámbito de la apatía, el trabajo de Kos et al. (Kos et al., 2016) aporta una imagen con las coordenadas de las áreas que los estudios de neuroimagen, tanto funcional como estructural proponen como relevantes en relación con la apatía en sustancia gris (ver Figura 2.3).

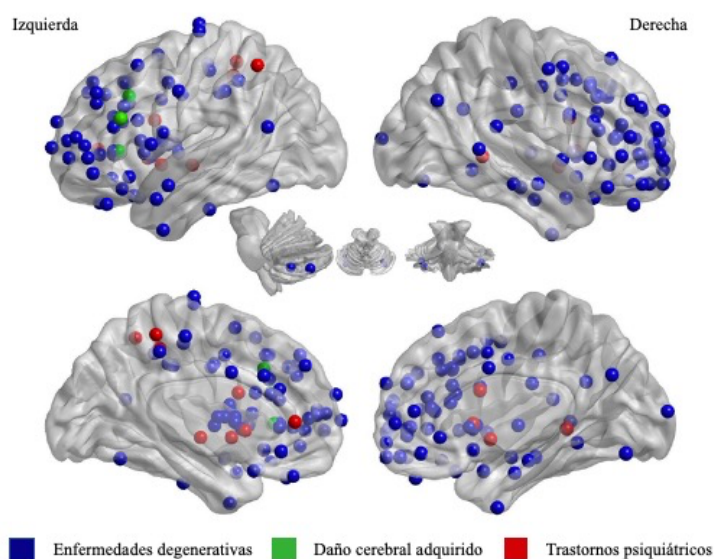


Figura 2.3: Áreas que señalan los estudios como relevantes en relación con la apatía Adaptada de Kos et al (2016). Representa las coordenadas relacionadas con la apatía que se han obtenido a partir de estudios de neuroimagen voxel-based que se tratan en este artículo.

2.7 Apatía en el traumatismo craneoencefálico

Cada vez es más frecuente el reconocimiento que tiene la apatía como un síntoma común asociado al TCE, con una importante repercusión en la esfera cognitiva, emocional y comportamental de los pacientes. La dificultad que supone la operativización de este constructo se pone de manifiesto en la elevada heterogeneidad de las medidas de prevalencia de la apatía en el TCE que oscila entre el 11% al 71% (Al-Adawi et al., 2004; Newburn & Newburn, 2005). De hecho, la apatía puede describirse bajo muchos términos: desmotivación, anergia, abstinencia, indiferencia, insensibilidad, letargo, distanciamiento, frialdad, desapego, desinterés, desapasionamiento, indiferencia, embotamiento, falta de emociones, descuido, insensibilidad, despreocupación, pereza, lassitud, apatía, pasividad, estoicismo, despreocupación, falta de respuesta, desgana, etcétera. Además, los estudios también utilizan diferentes metodologías para su objetivación haciendo muy difícil obtener una noción certera de los datos de prevalencia reales de apatía en TCE (ver Tabla 2.4). Otro obstáculo en este camino es la comorbilidad con la depresión, como síntoma y como síndrome. Aunque los síntomas se solapan en la mayoría de los pacientes, 71%, en el 11% se pudo aislar la apatía sin sintomatología depresiva y en otro 11% se aislaron rasgos depresivos sin síntomas apáticos (Kant et al., 1998). Otro problema que surge en este contexto es la manera de evaluar la apatía. Como se ha mencionado en el apartado 2.5, las escalas actuales realizan valoraciones de la apatía en base a criterios diagnósticos consensuados, pero una crítica habitual es que la respuesta a estas escalas puede estar sesgada. En el caso de los pacientes con TCE es muy frecuente que presenten problemas cognitivos severos, anosognosia y reducida capacidad de introspección. En el caso de los cuidadores o allegados, pueden atribuir erróneamente los síntomas apáticos con pereza. Por lo tanto, en lo que no hay duda es que la sintomatología apática en el TCE afecta directamente reduciendo la calidad de vida de los pacientes y la de su entorno social más cercano (Stanton & Carson, 2016). En el ámbito del TCE, la herramienta psicométrica más utilizada para valorar la apatía es el AES (Kant et al., 1998; Lane-Brown & Tate, 2009). En los estudios iniciales no se vinculó la severidad del TCE con la apatía. En el trabajo de Ciurli et al. (Ciurli et al., 2011) concluyen que los pacientes con TCE grave tienen

más probabilidades de desarrollar comportamientos apáticos que los pacientes con mayor puntuación en la GCS.

La apatía no muestra una correlación con el rendimiento cognitivo general, sino que los estudios que asocian ambas entidades (Andersson & Bergedalen, 2002) concluyen que la apatía muestra correlación con procesos neuropsicológicos específicos, los procesos de adquisición de la memoria y las funciones ejecutivas. En menor medida, pero también reseñable, la apatía se asocia con la velocidad de procesamiento de la información en el TCE. De estas tres áreas cognitivas únicamente los procesos de adquisición mnésicos eran capaces de predecir las puntuaciones de apatía. Otros autores han señalado la relación entre puntuaciones de apatía y deterioro del rendimiento en pruebas de memoria verbal y de fluidez verbal fonológica, pero con una muestra reducida y heterogénea en su gravedad y sin un grupo control, lo que limita sus conclusiones (Rao et al., 2013). Aun así, podemos plantear que los pacientes con apatía después de un TCE posiblemente presenten dificultades de aprendizaje, memoria y autocontrol, todos ellos procesos básicos para un desempeño en las rutinas diarias de cualquier persona (Lillie RA et al., 2010). Por lo tanto, los pacientes que presenten un elevado nivel de apatía pueden ver interferida su recuperación tras el TCE, lo cual hace necesaria una valoración neuropsicológica exhaustiva de estos pacientes, manejando cuidadosamente la interferencia que pueden tener los rasgos apáticos en el desempeño durante la evaluación, para poder determinar el plan de intervención más adecuado en cada caso (Rao et al., 2013).

Algunos trabajos se han orientado hacia la determinación de variables de rendimiento cognitivo en las fases iniciales que predigan el nivel de apatía en fases crónicas del TCE (8-12 meses tras el TCE) (Arnould et al., 2018). En esta línea se han obtenido resultados que indican que el rendimiento inicial en tareas de memoria verbal y de funciones ejecutivas, concretamente memoria de trabajo se asocia con los niveles de apatía a largo plazo. En mayor medida se relacionó con los datos sobre sintomatología apática aportados por el cuidador principal y no tanto con los datos que reportaban los propios pacientes.

En cuanto a las bases neuroanatómicas de la sintomatología apática en el TCE, las hipótesis iniciales se basaron en los estudios sobre apatía en los trastornos neurodegenerativos (Thant & Yager, 2019). Las áreas vinculadas clásicamente a los procesos motivacionales son áreas que habitualmente se lesionan en el TCE: corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, ínsula y áreas motoras. La lesión de estas áreas se asocia con alteraciones neuropsicológicas en el campo de la atención y las funciones ejecutivas frecuentes en los TCE y que se relacionan con la sintomatología apática. Knutson et al. (Knutson et al., 2014) proponen el cíngulo anterior como la estructura principal ligada con la apatía en TCE. Finset y Andersson (Finset & Andersson, 2000) encuentran relación entre la apatía severa y el daño subcortical en el TCE.

Para continuar avanzando en la investigación de la apatía y el TCE se precisa explorar las posibles disociaciones de la apatía y otros síntomas relacionados y la asociación con el rendimiento neuropsicológico de los pacientes para poder perfilar patrones sólidos y poder plantear relaciones de causalidad. El área de las implicaciones a nivel funcional de la apatía en el TCE también debe ser abordada con más profundidad para poder asociar variables iniciales del TCE que permitan predecir la sintomatología apática que suele aparecer en la fase crónica (Rao et al., 2013).

Tabla 2.4: Revisión bibliográfica de estudios experimentales sobre apatía en pacientes TCE.

Estudio	Muestra	Medida de Apatía
Smith et al. (2020)	65 pacientes TCE	FrSBe
Bivona et al. (2019)	30 pacientes TCE grave 30 sujetos control	NPI
Arnould et al. (2018)	32 pacientes con TCE grave 36 sujetos control	Initiative-Interest Scale (IIS)
Arnould et al. (2015)	Familiares de 68 pacientes con TCE	AI
Wiat et al. (2012)	47 pacientes con TCE	Diagnóstico DSM IV de trastorno de conducta
Lane-Brown & Tate (2009)	34 pacientes con TCE grave	AES y FrSBe
Andersson & Bergedalen (2002)	53 pacientes con TCE grave	AES
Finset & Andersson (2000)	27 pacientes con TCE	AES
	30 pacientes con Accidente cerebrovascular	
	13 pacientes con hipoxia cerebral	

3 Sustancia blanca e imagen cerebral

El cerebro es un órgano definido por su elevada complejidad. Posee aproximadamente 10^{10} millones de neuronas y unas 10^{15} conexiones axonales entre ellas. Curiosamente, a nivel biológico las células nerviosas de los humanos no difieren significativamente respecto a otros seres vivos, lo que aporta una complejidad extrema al cerebro humano son las conexiones entre ellas (Kandel et al., 2013).

3.1 Definición

La sustancia blanca cerebral hace referencia al conjunto de axones que conectan las diferentes áreas del cerebro. Estos axones tienden a formar haces junto a otros axones y, dependiendo de su trayectoria, los diámetros de estos haces pueden llegar a medir incluso unos pocos centímetros, se denominan tractos de sustancia blanca cerebral. Los axones se encuentran habitualmente recubiertos por vainas de mielina, éstas actúan como aislante eléctrico, siendo responsables de la propagación rápida del impulso que recorre el axón. La información se transmite en forma de potencial de acción, que es el fenómeno electroquímico que recorre el axón y permite la comunicación entre las células del sistema nervioso. La mielina también tiene como función la protección de las fibras nerviosas ante lesiones y es la sustancia que aporta la tonalidad pálida por la que visualmente se distingue de la sustancia gris (Oishi et al., 2011).

La sustancia blanca configura redes neuronales formadas por haces de axones que sustentan la conectividad entre diferentes regiones corticales con diferente funcionalidad. Ésta se compone de axones mielinizados y no mielinizados junto con células gliales, incluyendo oligodendrocitos productores de mielina, microglía, astrocitos y células precursoras de oligodendrocitos (Squire et al., 2008).

3.2 Instrumentos para medir la estructura de la sustancia blanca cerebral

3.2.1 Tomografía computerizada (TC)

La TC es una técnica radiológica que consiste en la adquisición de imágenes mediante rayos X. La introducción de la TC en la década de 1970 revolucionó la forma en que los investigadores podían visualizar y estudiar el cerebro. En 1972 fue creado el primer scanner por Hounsfield, de ahí que el valor de la absorción de los rayos de un tejido se exprese en unidades Hounsfield (UH) (ver Tabla 3.1) (Gambarelli et al., 2012).

Tabla 3.1: Asociación entre UH y tejido corporal, tomado y traducido de Toga et al. (2002)

Unidades Hounsfield (UH)	Tejido
1000	Hueso, Calcio, Metal
100 – 600	Contraste Yodado del CT
30 – 500	Calcificaciones
60 – 100	Hemorragia intracraneal
35	Sustancia gris
25	Sustancia blanca
20 – 40	Musculo y tejido blando
0	Agua
-30 – -70	Grasa
-1000	Aire

La sustancia blanca y la sustancia gris cerebral tienen valores en UH muy cercanos, no siendo la TC un instrumento con mucha definición, en este caso, para explorar el estado de la sustancia blanca cerebral. La TC es una técnica de imagen muy usada en pacientes neurológicos, es la técnica de elección en la fase aguda de pacientes con TCE, siendo un instrumento eficaz en la toma de decisiones médicas y quirúrgicas en el contexto del paciente grave. Su utilidad pronóstica se refleja tanto en el análisis de los hallazgos propios de la TC (lesiones masa, desplazamiento de la línea media, estado de las cisternas basales) como en el uso de estos hallazgos como parte de distintas clasificaciones de las lesiones evidenciadas en la TC (Clasificaciones de Marshall, y Rotterdam) (Maas et al., 2005; Marshall et al., 1992) (ver Anexo).

Aunque actualmente esta técnica no es útil para el estudio de la integridad de la sustancia blanca, en el pasado se realizaron algunas aproximaciones a este campo con TC. A mediados de los años 80's, Hachinski describió lesiones en sustancia blanca que se observaban en la TC como hipodensidades, les asignó el término de leukoaraiosis (Hachinski et al., 1986). En 1994 Anderson y Bigler (Anderson & Bigler, 1994) concluyen que el agrandamiento de los ventrículos laterales, que refleja atrofia cerebral, es indicativo de una pérdida desproporcionadamente mayor de sustancia blanca que de sustancia gris. La cuantificación del agrandamiento de los ventrículos laterales se realizaba con medidas en la TC.

3.2.2 Resonancia Magnética (RM)

La RM es una técnica de imagen médica en la que se obtienen imágenes de los distintos órganos mediante la aplicación de un campo electromagnético. El mecanismo que subyace a esta técnica, de manera simplificada, consiste en utilizar los átomos de hidrógeno del cuerpo humano como antena, capaces de emitir una señal, para tras aplicar el campo electromagnético registrar cómo varía su señal. Los átomos de hidrógeno del agua son átomos sin neutrones en su núcleo, por ello actúan como pequeños imanes. Al aplicar el campo electromagnético estos átomos comienzan a girar sobre su propio eje y sobre el eje del campo magnético para alinearse; cuando se deja de aplicar el campo electromagnético los átomos de hidrógeno van dejando de girar a una velocidad determinada, que se registra y se asocia directamente con el tejido en el que están estos átomos. Para diferenciar cada corte de la RM se introducen gradientes a lo largo del eje del campo magnético principal, haciendo girar a los átomos de hidrógeno de cada corte asociados a un gradiente concreto. Tras varias aplicaciones del campo electromagnético y con el análisis de los datos recogidos se reconstruye la imagen cerebral, representando cada voxel mediante la intensidad de gris correspondiente (Maestú Unturbe et al., 2007). En la Figura 3.1 se representa la correspondencia entre las secuencias más comunes de RM y la intensidad con la que se representan las diferentes estructuras cerebrales.

La interpretación detallada de la estructura de la sustancia blanca cerebral avanzó enormemente cuando se desarrolló la RM en la década de 1980. Esta técnica se convirtió en el método de elección en la investigación sobre la integridad de la sustancia blanca cerebral y los trastornos asociados, pero también para la evaluación y el diagnóstico en la práctica clínica. Se pudo comprender con mayor profundidad trastornos clásicos y también se reconocieron algunos nuevos. Un hito muy relevante en el ámbito de la neuropsicología fue la posibilidad de asociar los complejos problemas de comportamiento, particularmente en el caso de las funciones mentales superiores, con la estructura cerebral del paciente *in vivo* (Kolb & Whishaw, 1989).

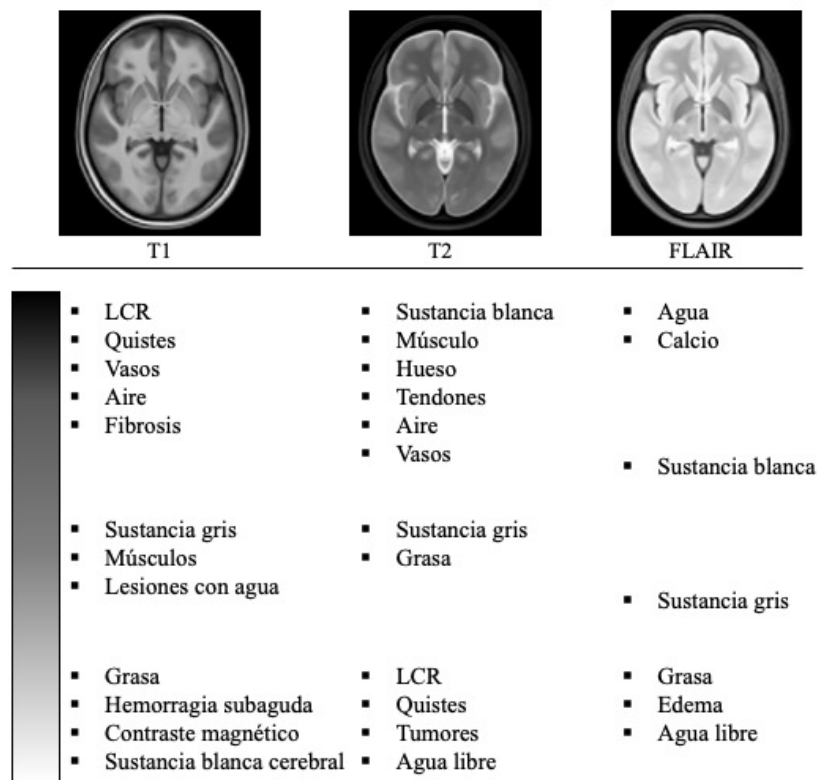


Figura 3.1: Correspondencia entre secuencias de RM y tejidos. Imágenes obtenidas de los *templates* de Lalys et al., (2010).

Algunas estructuras de sustancia blanca cerebral, como el cuerpo calloso o la comisura anterior en regiones sagitales mediales, son claramente visibles en la resonancia

magnética convencional. Sin embargo, la mayoría de los tractos no pueden identificarse individualmente mediante las secuencias convencionales de resonancia magnética. Incluso, tampoco en estudios *post mortem* debido a la dificultad para parcelar los tractos de sustancia blanca, que en muchos casos están aglutinados, siendo la frontera entre uno y otro difícil de delimitar. La mayoría de los tractos tienen composiciones químicas y propiedades en la RM (tiempos de relajación T1 y T2) muy similares. Por lo tanto, es una tarea ardua la diferenciación de los distintos tractos de sustancia blanca y cómo éstos se relacionan espacialmente entre sí. Debido a esto, no se ha alcanzado en la actualidad un consenso universal sobre la denominación de cada tracto y su trayectoria.

La RM convencional, a pesar de su evidente mejora respecto a la TC, tampoco es la mejor herramienta para diferenciar las estructuras cerebrales que se encuentran inmersas en la sustancia gris, no permitiendo la distinción entre las diferentes capas corticales o entre áreas corticales, en función de su citoarquitectura. Sin embargo, los patrones de circunvoluciones y surcos pueden utilizarse como claves visuales para orientarse a nivel anatómico en el caso de la sustancia gris. Desafortunadamente, a menudo no se dispone de claves visuales equivalentes cuando se intentan identificar los tractos de sustancia blanca cerebral. Para visualizar las lesiones en sustancia blanca en las secuencias convencionales se suelen utilizar las secuencias T2 y FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*). En ambas secuencias las lesiones en sustancia blanca se evidencian como hiperintensidades (Hachinski et al., 1987).

3.3 Difusión y RM: DWI y DTI

Los métodos anteriormente descritos (la TC y la RM convencional) son medidas muy indirectas de la integridad de la sustancia blanca cerebral. En el ámbito del TCE se ha evidenciado que existen muchos casos con una apariencia normal de las imágenes de RM convencionales, habiendo lesiones en la sustancia blanca cerebral inapreciables en estas secuencias, especialmente en los casos leves (Lipton et al., 2012).

Las secuencias de RM ponderadas en difusión (DWI, *diffusion-weighted imaging*) sensibilizan la señal de resonancia magnética a la magnitud de la difusión de las moléculas de agua dentro en los tejidos (Huisman, 2010).

La difusión cuantifica el movimiento de las moléculas en un medio líquido, éste es aleatorio y térmicamente inducido. Este tipo de movimiento se conoce como movimiento browniano, es un movimiento aleatorio en el que chocan las moléculas unas contra otras, y su velocidad está directamente relacionada con la temperatura del sistema. El desplazamiento de las moléculas de agua sigue el modelo clásico de la ecuación de Einstein donde el desplazamiento cuadrático medio r^2 es directamente proporcional al momento de la observación (t) según:

$$r^2 = 6Dt$$

A partir de la anterior ecuación se puede deducir el valor de la distancia que recorre cada una de las moléculas en un intervalo de tiempo concreto, a esta distancia se la denomina desplazamiento medio:

$$r = \sqrt{6Dt}$$

donde $D =$ *coeficiente de difusión de la molécula (dependiente de la temperatura),*

t = intervalo de tiempo durante el cual la partícula se desplaza.

Las secuencias de RM DWI representan gráficamente esta propiedad física (ver Figura 3.2). Para obtener imágenes de difusión es necesario utilizar gradientes magnéticos específicos que incrementen la sensibilidad a los movimientos microscópicos de las moléculas. La difusión puede ser isotrópica cuando las moléculas se mueven sin una dirección principal, y anisotrópica cuando hay una dirección principal en el movimiento de las moléculas debido al medio que las contiene (Maestú Unturbe et al., 2007).

La Figura 3.3 representa las diferencias en anisotropía de las moléculas de agua en diferentes tejidos cerebrales.

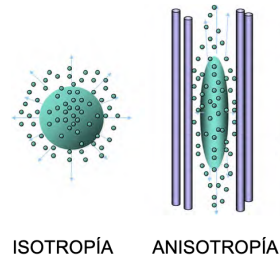


Figura 3.2: condiciones de isotropía y anisotropía de las moléculas de agua condicionadas por la estructura del tejido que las contiene. Adaptado de Hayes et al. (2016).

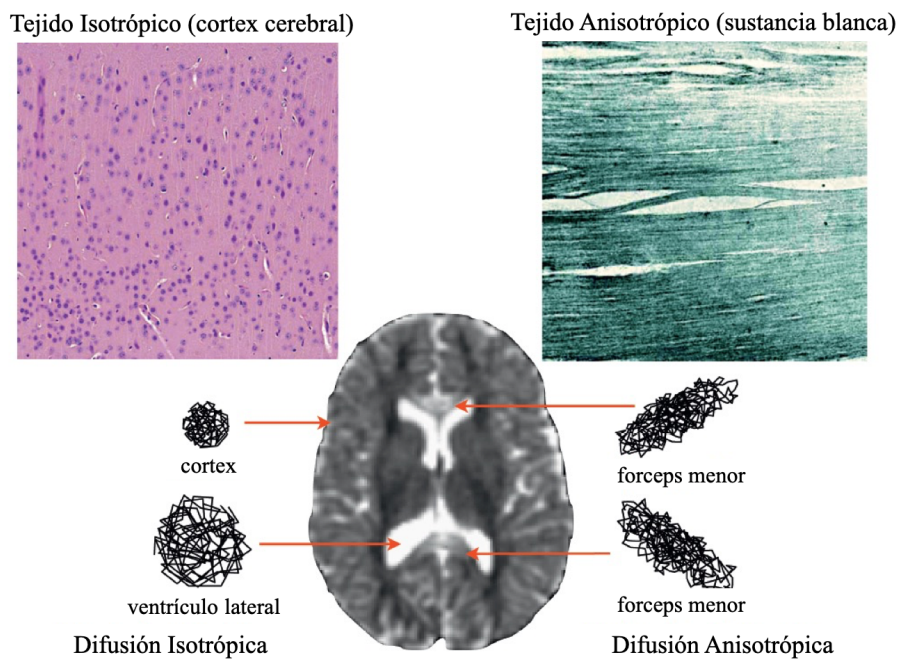


Figura 3.3: Diferencias en anisotropía de las moléculas de agua en diferentes tejidos cerebrales. Adaptado de Catani et al. (2012).

Dentro del tejido nervioso hay estructuras más isotrópicas, como la sustancia gris o el LCR, donde el desplazamiento de las moléculas de agua se ve igualmente obstaculizado en todas las direcciones; y tejidos con mayor anisotropía como la sustancia blanca cerebral y la médula espinal, debido a la presencia de fibras y axones con una estructura tubular que definen el desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo de la dirección principal de las fibras. La medida de la anisotropía mediante diferentes índices de la imagen de tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*) aporta una medida indirecta del estado de la microestructura de la sustancia blanca y de la integridad de los tractos (Huisman et al., 2004). El DTI es un método o secuencia de obtención de imágenes por RM que se utiliza para cuantificar las propiedades microestructurales del tejido y realizar reconstrucciones virtuales in vivo de las trayectorias de los haces de sustancia blanca cerebral (Catani & de Schotten, 2012). Por todo lo anterior, algunos autores plantean el uso del DTI como un biomarcador de la estructura cerebral, pudiéndolo relacionar con otras variables como las alteraciones cognitivas, teniendo un enorme potencial en el ámbito clínico como en el campo de la investigación (Niogi et al., 2008).

Los datos obtenidos de la aplicación de estas secuencias de RM se procesan con software específico, como por ejemplo el *software* SPM o FSL entre otros. Este tipo de software supone un conjunto de herramientas para el análisis de datos de neuroimagen que proporciona un conjunto de algoritmos para cuantificar las propiedades funcionales, de conexión y estructurales del cerebro humano.

Aún así esta metodología adolece de algunas limitaciones que deben ir siendo corregidas a medida que avance la investigación en esta área. Una de estas limitaciones radica en que la resolución espacial de la técnica permite que en un voxel se puedan encontrar fibras de haces que se cruzan no siendo en este caso posible realizar una buena aproximación de un único parámetro o índice que describa la difusión en ese voxel. Esto es más evidente en regiones donde hay muchas fibras que se cruzan (Wheeler-Kingshott & Cercignani, 2009).

Otra limitación se asocia con los parámetros que se extraen del DTI, que son índices cuantitativos que hay que interpretar con prudencia, ya que no hacen una alusión directa a un estado concreto del tejido cerebral; a veces son difíciles de explicar, como el aumento de la FA en regiones distantes al daño (Berman et al., 2005). En ocasiones este aumento de la FA se ha asociado a procesos de plasticidad cerebral, aunque es más probable que este incremento de la FA se deba a un proceso patológico del axón como edema o degeneración.

La dificultad para asociar la información de un voxel a una única trayectoria axonal y la falta de especificidad de los índices de difusión actuales han estimulado a la comunidad científica a trabajar sobre nuevos métodos e índices de difusión. En el futuro, la tractografía combinada con otros métodos permitirá extraer índices de microestructura tisular aún más específicos (Dell'Acqua et al., 2013; Eklund et al., 2016). Aun así, los modelos de difusión más avanzados que abordan el problema de las múltiples trayectorias en un mismo voxel tienden a dar un mayor número de falsos positivos comparado con las técnicas clásicas (Dell'Acqua & Catani, 2012; Rheault et al., 2019).

El conocimiento acumulado durante la última década ha contribuido a destacar la importancia de la conectividad cerebral y su posible asociación con numerosas patologías (Marco Catani & Ffytche, 2005; Corbetta et al., 2015; Doricchi et al., 2008; Herbet et al., 2015; Wang et al., 2018). En sujetos sanos también se ha encontrado una fuerte asociación entre medidas de DTI y medidas neuropsicológicas que sugiere que a mayor desarrollo de la estructura de la sustancia blanca cerebral más eficientes son los procesos cognitivos (Hodgetts et al., 2017; Tavor et al., 2014; Yeatman et al., 2011).

3.3.1 Índices del DTI

Como se ha mencionado anteriormente, a partir de las imágenes de DTI se obtienen valores numéricos que se corresponde con los parámetros físicos que definen la difusión y la direccionalidad de las moléculas de agua en cada voxel, estos son los índices del DTI. En cada uno de los voxels de la imagen se calcula un/el tensor de difusión,

que es un elemento matemático que transforma la difusión de las moléculas de agua a un espacio tridimensional definido por sus tres autovectores, con sus correspondientes autovalores, configurando un elipsoide alrededor de la dirección principal. La Figura 3.4 representa como se disponen espacialmente los autovalores asociados al tensor de difusión.

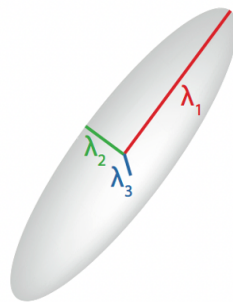


Figura 3.4: Autovalores que definen el tensor de difusión. Imagen tomada de Hulkower et al. (2013).

λ_1 es el autovalor correspondiente al eje más largo del elipsoide y define la dirección principal en la que se mueven las moléculas. λ_2 es el segundo autovalor y corresponde al eje más largo perpendicular a λ_1 . Por último, λ_3 es el autovalor del eje más pequeño y junto a λ_2 definen el grosor de la fibra. La combinación matemática de los autovalores da lugar a los diferentes índices que se obtienen del DTI. A continuación se muestran las fórmulas para el cálculo de cada uno de los índices del DTI (Van Hecke et al., 2015):

$$\text{Anisotropía Fraccional} = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$\text{Difusión Media} = D = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

$$\text{Difusión Axial} = \lambda_1$$

$$\text{Difusión Radial} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

$$\text{Anisotropía Relativa} = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}}{D}}$$

Los índices de tensor más utilizados en los estudios que asocian el estado de la sustancia blanca cerebral con pruebas neuropsicológicas son la difusión media, MD (*Mean Diffusivity*), que es una magnitud de difusión independiente de la dirección; y la anisotropía fraccional FA (*Fractional Anisotropy*), que sí muestra asociación con la dirección de la difusión (Strauss et al., 2015). La FA es una medida resumen que describe la forma del elipsoide de la difusión, proporcionando información sobre la coherencia direccional o la uniformidad de la difusión de las moléculas de agua en un voxel. También hay estudios que utilizan otros índices como la difusión axial, AD (*Axial Diffusivity*), y la difusión radial, RD (*Radial Diffusivity*), que son índices que definen la estructura del elipsoide del tensor, la difusión axial hace referencia al valor de λ_1 ; y la difusión radial al valor medio de λ_2 y λ_3 (Van Hecke et al., 2015). En la Tabla 3.2 se representa cómo los índices del DTI varían en diferentes tejidos cerebrales, así como en diferentes procesos como la maduración, la degeneración y la desmielinización.

Tabla 3.2: Resumen de la variación de los índices asociado a diferentes tejidos y procesos. Adaptado de Feldman et al.(2010).

	FA	MD	AD	RD
Sustancia Gris	↓	–	↓	↑
Sustancia Blanca	↑	–	↑	↓
LCR	↓	↑	↑	↑
Elevada mielinización	↑	↓	–	↓
Tractos axonales de numerosas fibras	↑	↓	–	↓
Maduración de la sustancia blanca	↑	↓	↑	↓
Degeneración axonal	↓	↑	↓	↑
Desmielinización	↓	↑	–	↑
Baja relación señal ruido (SNR)	↓	↑	↓	–

a. Anisotropía Fraccional (FA, Fractional Anisotropy)

Debido a su sensibilidad es el índice más utilizado en asociación con medidas neuropsicológicas (Zhang et al., 2019). También es un índice robusto que permite la detección de patología axonal en los estudios experimentales (Lipton et al., 2012; Strauss et al., 2015). La magnitud de FA varía según la región del cerebro dependiendo de la estructura anatómica, pero también existen algunas diferencias o asimetrías entre los hemisferios, por ejemplo, la FA en el hemisferio derecho es mayor que en el izquierdo (Kraus et al., 2007). FA puede tomar valores entre 0 y 1, FA=0 describe un estado de isotropía, mientras que FA=1 describe un estado de anisotropía donde la difusión es perfectamente uniforme en una sola dirección. Ninguno de estos valores extremos se encuentra en el tejido cerebral. En la sustancia blanca no patológica se obtienen valores de FA relativamente altos respecto a otros tejidos como la sustancia gris. Además, varía según la región del cerebro dependiendo de la estructura anatómica, pero también existen algunas diferencias o asimetrías entre los hemisferios, por ejemplo, la FA en el hemisferio derecho es mayor que en el izquierdo (Kraus et al., 2007). En una imagen de FA los valores altos de este índice se representan con intensidades más altas en la escala de grises, y los valores más bajos con intensidades más bajas (Sara Strauss et al., 2015). Las imágenes de FA también se les puede añadir información sobre la dirección de la difusión con color, representando en tono azul la difusión en un plano coronal (eje z), en color rojo las fibras cuya difusión se corresponde con un plano axial (eje x) y en verde los axones con dirección en un plano sagital (eje y). De esta manera las fibras de proyección suelen representarse de color azul, las fibras de asociación en tono verde y las fibras comisurales en tono rojo. La Figura 3.5 muestra las fibras de sustancia blanca mediante datos obtenidos con DTI y reconstruidos mediante tractografía, comparando sujetos sanos y pacientes con TCE.

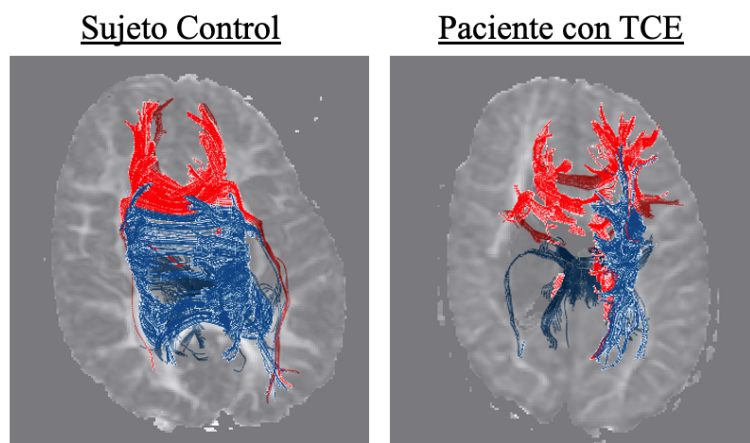


Figura 3.5: Imagen de las fibras de sustancia blanca mediante datos obtenidos con DTI y reconstruidos mediante tractografía. Imagen cedida por el Servicio de Radiología del Hospital Riber Internacional de Madrid.

La FA se ve reducida tanto por el daño axonal como por el deterioro de la integridad de la mielina (Farbota et al., 2012) o por procesos inflamatorios (Lin et al., 2014), aunque principalmente se asocia con la pérdida de axones mielinizados (Laitinen et al., 2015; Sidaros et al., 2008).

En algunas ocasiones en el cerebro patológico también se observa un aumento de los valores de FA (Hayes et al., 2016), en estos casos es frecuente proponer la inflamación como causa de este resultado, debido a la entrada de agua intracelular, lo que conduce a la restricción de la difusión dentro del espacio extracelular (Lipton et al., 2012). Algunos autores han planteado la hipótesis de que el aumento de FA puede representar áreas de recuperación axonal tardía, incluso regeneración axonal, plasticidad y otros mecanismos compensatorios. Dando a entender que algunas lesiones axonales puedan ser reversibles (Hayes et al., 2016; Hulkower et al., 2013; Sidaros et al., 2008; Warner et al., 2010).

b. Difusión Media (MD, Mean Diffusivity)

MD se considera un biomarcador menos sensible a los cambios en la integridad de la sustancia blanca en comparación con la FA, sin embargo, también se usa con

frecuencia en estudios de neuroimagen y rendimiento cognitivo (Håberg et al., 2015; Hulkower et al., 2013). Se comporta de manera contraria a FA: valores altos de MD indican que la difusión de las moléculas de agua se está produciendo sin obstáculos ni estructuras que limiten el movimiento, lo cual se asocia con una disminución de la integridad de la estructura neuronal. Un descenso en los valores de MD se relaciona con procesos de inflamación (Hayes et al., 2016).

c. Difusión Radial (RD, Radial Diffusivity)

La difusión radial (RD) se define como el grado de difusión perpendicular a la dirección de máxima difusión (λ_1) (Mac Donald et al., 2007). Este índice, junto con la difusión axial, ha sido muy estudiado en estudios con modelos animales, cuyos resultados indican su utilidad también en estudios con humanos (Hulkower et al., 2013).

Las alteraciones de RD se relacionan con alteraciones en la mielina que recubre los axones (Song et al., 2002). Normalmente esta pérdida de mielinización hace que aumente la difusión d en las direcciones de los autovectores cuyos autovalores son λ_2 y λ_3 . Por lo tanto RD se puede considerar un biomarcador de la integridad de la mielina (Hayes et al., 2016; Herrera et al., 2017; Laitinen et al., 2015). Los procesos inflamatorios también se asocian con este índice del DTI (Herrera et al., 2017). En estudios con pacientes con TCE se ha observado que este índice aumenta en la fase aguda de la patología disminuyendo a los 3-5 meses posteriores a la lesión (Mayer et al., 2010). También se ha estudiado en fases tardías donde el aumento de RD se asoció a una degeneración axonal (Laitinen et al., 2015).

Pero como se ha planteado anteriormente se ha de ser cauto con la interpretación de los índices porque no siempre se observa el mismo patrón ni los índices únicamente sirven para caracterizar procesos patológicos (Kinnunen et al., 2011) encontraron un aumento de la difusión radial en algunas áreas de sustancia blanca del grupo de controles sanos asociada a un rendimiento más eficiente en las tareas que implicaban funciones ejecutivas, estos autores sugieren que posiblemente el grupo de controles sanos

no muestre un único patrón de funcionamiento que podría categorizarse como “normal”.

d. Difusión Axial (AD, Axial Diffusivity)

AD denota el grado de difusión en la dirección principal del tensor de difusión (λ_1). En la sustancia blanca, esta dirección suele ser paralela a la orientación de los axones (Mac Donald et al., 2007). Los cambios en AD son menos consistentes que los encontrados en RD (Laitinen et al., 2015). Se ha planteado la hipótesis de que la reducción de AD refleja una lesión axonal y el aumento de RD es un indicador de una alteración en la mielina. Esta hipótesis se ha confirmado con un modelo animal donde las áreas que muestran alteración de los índices del DTI se corresponden con áreas que presentan una lesión axonal histológicamente confirmada (Song et al., 2003).

El aumento de este índice se asocia con un mejor estado de la integridad de la sustancia blanca, habiendo datos que lo relacionan también con mejor rendimiento cognitivo en pacientes con TCE, en este caso como con el aumento de FA también se hipotetizan procesos de recuperación funcional (Kinnunen et al., 2011). En pacientes con TCE se produce una reducción de la difusión axial en la fase aguda que se normaliza gradualmente con el paso del tiempo, aumentando a lo largo de las fases posteriores (subaguda y crónica) (Sidaros et al., 2008)

En la medición de los índices del DTI una alteración que puede afectar cambios en los parámetros del DTI son los depósitos de hierro que crean gradientes de campo microscópicos locales que pueden acoplarse con gradientes de campo de difusión y, por lo tanto, influir localmente en las métricas de difusión (Laitinen et al., 2015).

e. Otros índices: Coeficiente de difusión media aparente (mADC, mean Apparent Diffusion Coefficient) y Anisotropía relativa (RA, Relative Anisotropy)

mADC es una medida general de difusión, es la difusión media de los tres autovalores (λ_1 , λ_2 y λ_3). RA es una medida de la asimetría direccional de la difusión. Se define como la desviación estándar de los valores propios normalizados por la media de la difusión (Mac Donald et al., 2007; Van Hecke et al., 2015).

3.4 Funcionalidad de la sustancia blanca cerebral

El sustrato neuroanatómico asociado a la cognición humana se ha establecido en gran medida por los estudios de patologías que alteran la función cognitiva. El método lesional es el que pone en relación las alteraciones cognitivas con las lesiones cerebrales (Damasio & Geschwind, 1984). El avance en técnicas de neuroimagen potencia esta metodología, ya que anteriormente el estudio de las lesiones cerebrales únicamente era posible postmortem. Además de la sustancia gris, la sustancia blanca se incluyó en estos estudios, y las observaciones clásicas del siglo XIX identificaron síndromes neuroconductuales como la afasia de conducción, la alexia pura y la apraxia ideomotora en las que se encontró que las lesiones vasculares focales de la sustancia blanca desempeñaban un papel fundamental (Geschwind, 1965). Según Geschwind, la desconexión de regiones cerebrales por daño de la sustancia blanca merecía la misma consideración que las lesiones focales de la corteza cerebral (Filley & Fields, 2016). En la actualidad la posibilidad de realizar mapeos cerebrales intraoperatorios a pacientes que están despiertos mientras se someten a una intervención cerebral ha aportado también numerosos datos sobre la funcionalidad de la sustancia blanca cerebral pudiendo replicar los resultados de los estudios lesionales (Surbeck et al., 2015)

La anatomía de la sustancia blanca cerebral presenta cierta controversia por la dificultad que supone la diferenciación de los distintos haces. En este apartado se sigue la estructura que propone Susumu Mori et al (Oishi et al., 2011), ya que ha sido el texto de referencia para etiquetar los resultados obtenidos tras el análisis de datos.

3.4.1 Tractos del tronco cerebral

Aquí se incluyen el pedúnculo cerebelar superior, el pedúnculo cerebelar inferior, el pedúnculo cerebelar medio, el tracto corticoespinal y el lemnisco medio. Son fibras aferentes y eferentes del tronco cerebral que conectan con el cerebelo y el tálamo principalmente. No son fibras con una gran implicación en procesos cognitivos (ver Figura 3.6).

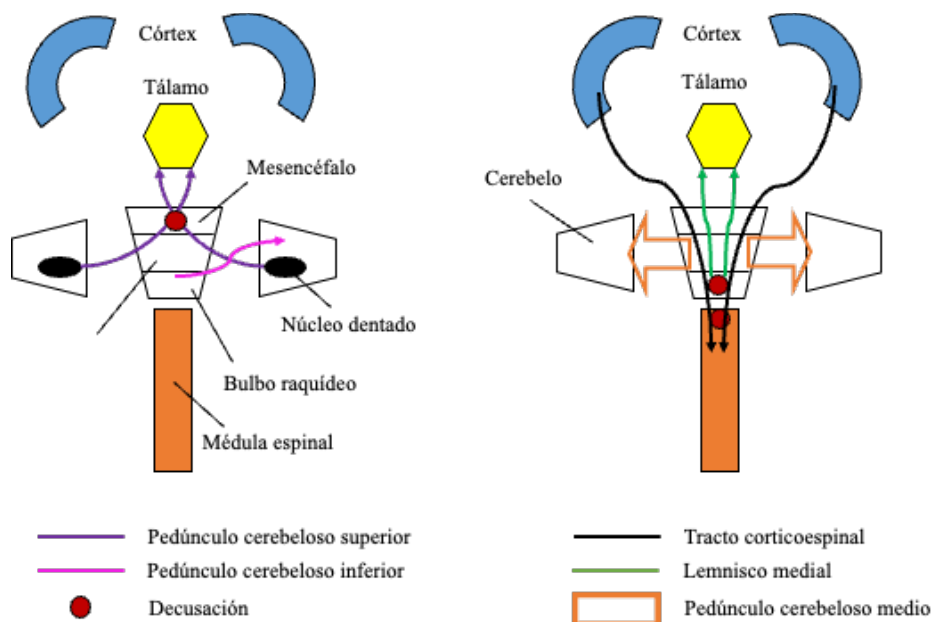


Figura 3.6: Tractos del tronco cerebral. Adaptado y traducido de atlas de sustancia blanca cerebral Oishi et al. (2011).

3.4.2 Fibras de asociación

Estos haces interconectan áreas corticales ipsilaterales. Estas fibras tienen mucha relación con aspectos neuropsicológicos (ver Figura 3.7).

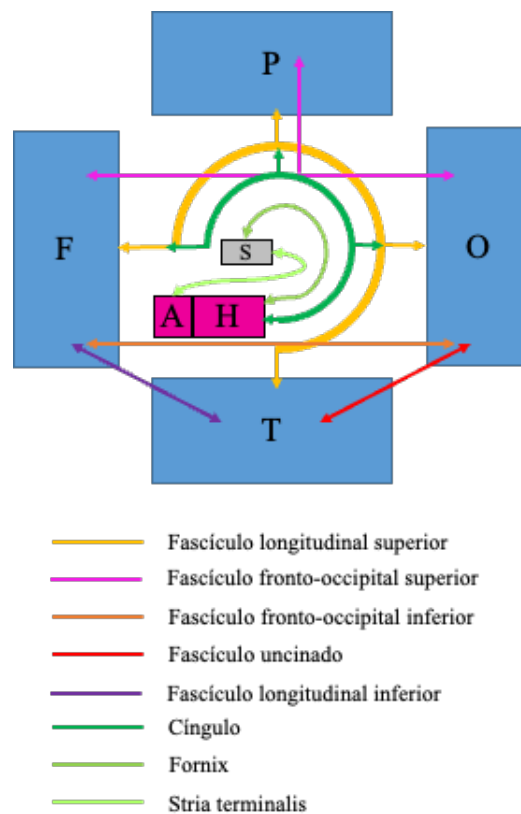


Figura 3.7: Fibras de asociación. Adaptado y traducido de atlas de sustancia blanca cerebral Oishi et al. (2011).

a. Fascículo longitudinal superior (SLF, *superior longitudinal fasciculus*)

Es un fascículo que conecta regiones frontales con la corteza asociativa parietal. Funcionalmente se ha asociado con procesos atencionales, especialmente con procesos de atención selectiva. Este tracto se ha dividido en tres secciones: el SLF I, que se sitúa en la región más medial, se asocia con la regulación de aspectos superiores de comportamiento motor. Es relevante en la iniciación del acto motor, viéndose afectado en pacientes apáticos. El SLF II, que es lateral al SLF I y medial al SLF III que se vincula con procesos atencionales que implican la localización espacial de los estímulos espaciales. Por último y más lateral el SLF III, que se relaciona con la monitorización de las acciones manuales y orofaciales. Este fascículo de manera secundaria también se encuentra implicado en procesos lingüísticos (Schmahmann et al., 2009; Thiebaut de Schotten et al., 2014).

b. Fascículo Arcuato (AF, *arcuate fasciculus*)

El fascículo arcuato o arqueado conecta regiones frontales, parietales y temporales. Actualmente su arquitectura y funcionalidad no se limita a la conexión entre las áreas clásicas del lenguaje de Broca y Wernicke como tradicionalmente se había definido. En numerosas ocasiones se ha planteado como equivalente al SLF, concretamente con el SLF II, pero deben considerarse como estructuras diferenciadas. Ambos tractos se diferencian tanto en localización como en trayectorias como en las áreas que vinculan. En algunos casos se ha llegado a denominar SLF IV. Tiene una importante relación con procesos lingüísticos, concretamente su lesión se ha relacionado con alteración en la repetición de palabras o fonemas. De manera más específica tiene implicación en el procesamiento léxico-semántico (Kucukboyaci et al., 2012). En el hemisferio izquierdo tiene un papel importante en el procesamiento del lenguaje, en el hemisferio derecho está implicado en el procesamiento visuoespacial y algunos aspectos del procesamiento del lenguaje, como la prosodia y la semántica con mucha relación con procesos relacionados con la cognición social (Nakajima et al., 2018; Yordanova et al., 2017). Se ha demostrado que el daño a este tracto produce afasia de conducción, un trastorno del habla que se caracteriza por un habla fluida, con buena capacidad de comprensión, pero con incapacidad para la repetición y aparición de parafasias en el discurso de los pacientes que lo padecen (Bernal & Ardila, 2009; Fridriksson et al., 2016).

c. Fascículo Fronto-occipital Inferior (IFOF, *inferior fronto-occipital fasciculus*)

En el atlas de Susumu Mori no aluden a este tracto. Sin embargo, se incluye por ser un tracto con una gran extensión e implicación en estudios sobre sustancia blanca cerebral y neuropsicología. El IFOF conecta regiones frontales con regiones posteriores, concretamente el giro frontal inferior y el córtex prefrontal dorsolateral con el lóbulo occipital el lóbulo parietal superior y el giro fusiforme. Principalmente se asocia con aspectos semánticos tanto de información verbal como de la información no verbal

(Almairac et al., 2015). Su alteración izquierda da lugar a parafasias semánticas, mientras que su alteración en el hemisferio derecho da lugar a alteraciones semánticas ligadas al reconocimiento visual del objeto, bajo el control del sistema ejecutivo (procesamiento complejo de la información) (Perry et al., 2009).

d. Fascículo Longitudinal Inferior (ILF, *inferior longitudinal fasciculus*)

Conecta regiones temporales y parieto-occipitales. A nivel histórico ha sido un tracto algo confuso, ya que se superpone en ocasiones con el sagittal stratum y las radiaciones ópticas. El ILF se configura como un sistema de fibras asociativas y el sagittal stratum es un sistema de proyección que recorre regiones temporooccipitales. Se corresponde con la denominada “vía del qué” en regiones occipitotemporales (reconocimiento e identificación) y la “vía del dónde” (atributos espaciales de la visopercepción) en regiones occipitoparietales. Ambas imprescindibles para el proceso del reconocimiento del objeto. Las fibras del IFL que se dirigen a regiones parahipocampales estarían relacionadas con memoria asociativa objeto-lugar donde se integran varias modalidades sensoriales. Las fibras que se dirigen a la región del surco temporal superior se vinculan con el movimiento visual. Hacia regiones parietales está implicado el procesamiento de aspectos visoespaciales y de movimiento, así como mecanismos atencionales que caracterizan esas áreas parietales. Esta fibra tiene doble direccionalidad, lo cual sustenta la relación bidireccional entre procesos de elaboración visual primaria y el análisis visoespacial. El concepto de feedback, como en el caso anterior, también implica al ILF en procesos atencionales y de recuperación de memoria y de asociación visual entre áreas visuales primarias y la corteza temporal inferior. La lesión de estas áreas puede producir agnosia visual. Es un sistema relevante también para aspectos emocionales y sociales donde el reconocimiento facial desempeña un papel significativo (Philippi et al., 2009). En la práctica clínica su estimulación o laceración no implica alteraciones comportamentales muy llamativas, y es que se presupone que se compensan entre ambos hemisferios (Herbet & Duffau, 2020).

e. Fascículo Uncinado (UF, *uncinate fasciculus*)

Conecta la parte orbitofrontal medial del lóbulo frontal con el polo anterior del lóbulo temporal. Son fibras muy relacionadas con aspectos sintácticos del lenguaje y funciones ejecutivas (Schmahmann et al., 2009). De manera específica se vincula con proceso de memoria verbal episódica y memoria de trabajo (Kucukboyaci et al., 2012). Dentro de los aspectos mnésicos los procesos de reconocimiento se vinculan con este tracto (Petrides, 1991). Respecto a las funciones ejecutivas también han sido relevantes en relación con este tracto los procesos de autorregulación (Stuss & Levine, 2002) y la toma de decisiones (Bechara et al., 1994). En esta línea la asociación entre la amígdala y el lóbulo frontal puede ser crucial para facilitar repuestas óptimas que preserven la estabilidad entre el medio externo y el interno lo que clásicamente se conoce como estabilidad en tiempo y espacio (Nauta, 1971). La lesión de este tracto se asocia frecuentemente con alteraciones conductuales.

f. Cíngulo

Conecta el córtex prefrontal orbital con el hipocampo. Es un tracto con mucha conexión al sistema límbico, por lo que tiene gran implicación con el procesamiento emocional. La cingulotomía en el siglo XX fue una práctica común para el tratamiento de la esquizofrenia, el TOC, trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. La lesión de las fibras del cíngulo se asocia con alteraciones en procesos de memoria espacial, memoria de trabajo, motivación, percepción, inhibición de la conducta, selección de la respuesta y detección de errores (Schmahmann et al., 2009). A nivel cognitivo los estudios más antiguos señalaban afectación tras su cirugía en las funciones ejecutivas (Morris et al., 1999). Sin embargo, los estudios más recientes (Steele et al., 2008) no encuentran diferencias significativas que puedan asociar de manera certera la funcionalidad de este tracto con procesos cognitivos asociados a las funciones ejecutivas. Un aspecto relevante es la localización de la lesión ya que, en este tracto, lesiones en regiones posteriores tienen un peor pronóstico. El cíngulo es entonces un tracto que integra la información visceral y la información afectiva o emocional con cierta

contribución en las funciones ejecutivas (Bubb et al., 2018). Los efectos en la disregulación emocional asociada a las lesiones en estas áreas pueden deberse a la alteración de las conexiones cíngulo-talámicas. La apatía y la pérdida de miedo también es una manifestación conductual frecuente de la alteración de este tracto (Cohen et al., 2001).

3.4.3 Fibras de proyección

Las fibras de proyección conectan áreas corticales con estructuras subcorticales el tronco cerebral y la médula espinal. Son fibras de proyección el fascículo frontostriatal, los tractos tálamo-corticales, las radiaciones ópticas y los haces piramidales (ver Figura 3.8).

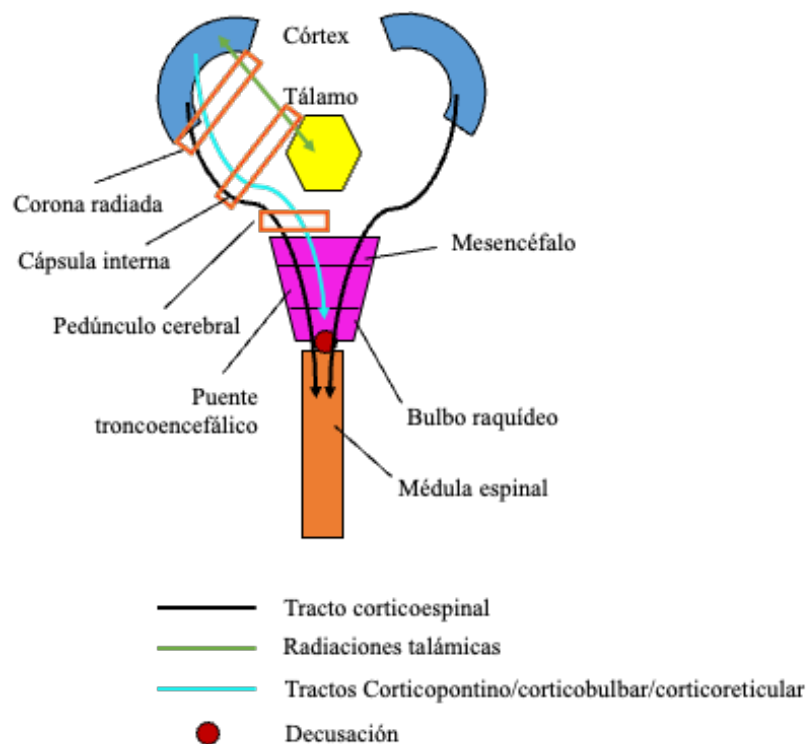


Figura 3.8: Fibras de proyección. Adaptado y traducido de atlas de sustancia blanca cerebral Oishi et al. (2011).

a. Fascículo Frontoestriatal

Este haz conecta el córtex premotor con el estriado. Es una ruta motora relacionada con la iniciación del movimiento y su control (Kinoshita et al., 2015). También vinculado a procesos de memoria de trabajo espacial (Darki & Klingberg, 2015).

Por último, las fibras comisurales que son aquellas que conectan ambos hemisferios. La más importante es el cuerpo calloso. Tras la observación de pacientes con lesiones en estas estructuras se ha concluido que las fibras comisurales son las responsables del traslado de la información relacionadas con modalidades sensoriales específicas entre los hemisferios

b. Cuerpo Calloso

Es la mayor fibra comisural del cerebro y conecta la mayoría de las regiones corticales interhemisferios. Las fibras callosas desembocan tanto en áreas homotópicas respecto al origen como heterotópicas. Es una estructura clásicamente implicada en la coordinación (Gazzaniga, 1964). En el estudio de los pacientes lesionados del cuerpo calloso se evidencian alteraciones en los procesos de aprendizaje y memoria. Su función integradora entre la información de ambos hemisferios es esencial sobre todo para funciones cognitivas superiores o más complejas. En aspectos lingüísticos también tiene un rol importante el cuerpo calloso, siendo la alexia y la afasia síntomas frecuentes en los pacientes con lesiones en esta estructura. El cuerpo calloso es una de las áreas más vulnerables referidas en los estudios de DTI (Aoki et al., 2012; Arfanakis et al., 2002; Herrera et al., 2017; Moen et al., 2016).

3.5 Sustancia blanca en el TCE

La sustancia blanca es la ubicación anatómica más relevante asociada a la patología en pacientes con TCE (Hulkower et al., 2013). La lesión en la sustancia blanca cerebral en el TCE se asocia al término de lesión axonal traumática (LAT). La LAT se vincula con un peor pronóstico del paciente y con alteraciones neuropsicológicas persistentes

que presentan incluso los pacientes con TCE leve (Niogi et al., 2008). Las técnicas convencionales de neuroimagen subestiman el diagnóstico de la LAT (Kraus et al., 2007). En la fase aguda, como se ha descrito anteriormente, la TC es la técnica más útil; la RM se usa, cada vez más, en la fase subaguda y crónica del TCE (Laitinen et al., 2015). A partir de los datos obtenidos en las imágenes de RM se puede clasificar la LAT en tres grados en función de la localización de las lesiones: tipo I, las lesiones se encuentran en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales; tipo II, además hay lesiones en el cuerpo calloso; y tipo III si además de las anteriores hay lesiones en la parte dorsal del tronco cerebral o en los pedúnculos cerebelosos. Habitualmente se localizan estas lesiones en el cuerpo calloso, a menudo a ambos lados de la línea media, más extensamente en el esplenio; también en el cuadrante dorsolateral del tronco encefálico superior, y en la parte superior del pedúnculo cerebeloso predominantemente unilateral.

En cuanto a los hallazgos de los índices del DTI en el TCE la disminución de la FA generalmente indica una alteración estructural de la sustancia blanca que suele aparecer en diversas áreas y es evidente en la fase crónica del TCE, aunque sean TCE leves (Kumar et al., 2009; Xu et al., 2007). El índice FA se ha propuesto como el biomarcador más factible de LAT y un buen indicador de la gravedad del TCE (Benson et al., 2007; Huisman et al., 2004). Las lesiones en la sustancia blanca persistentes a lo largo de la evolución de los pacientes son más graves, generalmente también más extensas y difíciles de detectar reflejando un daño estructural más pronunciado (Moen et al., 2016). Algunos estudios asocian la gravedad de la lesión traumática con el grado de reducción de la FA (Rutgers et al., 2008) así como con la gravedad de los síntomas neurológicos tras el TCE (Yeh et al., 2014). Un patrón habitual en el TCE consiste en un aumento del valor de la FA. Este aumento no es un fenómeno sorprendente y se suele asociar a procesos de inflamación axonal que acontecen de forma aguda tras la lesión (Kou et al., 2010). El aumento de la FA en fases tempranas se asocia también con rendimiento alterado de los pacientes (Shenton et al., 2012). Es frecuente que no se disponga de datos de RM con secuencia de DTI en las fases agudas del TCE. Esta

realidad, que se debe principalmente a la incapacidad de los pacientes para permanecer en la RM así como a su inestabilidad clínica, dificulta la interpretación de los índices del DTI en fases posteriores, siendo importantes los datos de neuroimagen iniciales para poder avanzar en la investigación en el campo del TCE.

3.6 Sustancia blanca cerebral y apatía

El estudio de las lesiones en los haces de sustancia blanca cerebral mediante DTI en pacientes con patología neurológica o psiquiátrica ha confirmado algunas asociaciones entre la integridad de la sustancia blanca y la sintomatología apática en algunas patologías, pero no en el TCE. Estos estudios consideraron el cuerpo caloso como una conexión relevante asociada a la apatía en pacientes con EP (Zhang et al., 2018), ELA (Femiano et al., 2018) y VIH (Kamat et al., 2014). Además, el cíngulo se ha relacionado frecuentemente con apatía en la EP (Zhang et al., 2018), ELA (Femiano et al., 2018; Woolley et al., 2011), y esquizofrenia (Ohtani et al., 2014). Estos resultados están limitados a la exploración de circuitos frontales a través de la sección a priori de las regiones cerebrales a analizar con lo que se conoce como un análisis de ROIs en vez de analizar el cerebro de manera completa (*Whole Brain*). En la Tabla 3.3 se recoge de manera esquemática una revisión de los estudios que ponen en relación el estado de la sustancia blanca cerebral, a través de medidas derivadas del DTI, con sintomatología apática.

Tabla 3.3: Revisión bibliográfica de los estudios que ponen en relación el estado de la sustancia blanca cerebral, a través de medidas derivadas del DTI, con sintomatología apática en distintas patologías.

Estudio	Muestra	Medida de Apatía	Índices de DTI utilizados	Áreas anatómicas relevantes
Van Dorst et al., 2019	25 pacientes con distrofia miotónica tipo 1 26 sujetos control	AES	FA, MD, AD y RD	No hay asociaciones
Femiano et al., 2018	21 pacientes con ELA 19 sujetos control	AES FrSBe	FA	Áreas de sustancia blanca diseminadas.
Kitamura et al., 2018	8 pacientes con EA 9 pacientes con deterioro cognitivo leve	AS	FA	Fascículo uncinado.
Amodio et al., 2018	35 pacientes con esquizofrenia 17 sujetos control	SDS PANSS MCCB	FA	Conexión entre la ínsula y la amígdala
Yang Zhang et al., 2018	39 pacientes con EP 18 con síntomas de apatía 21 sin síntomas de apatía	LARS	FA	El cuerpo calloso, la corona radiada y el cíngulo.
Yang et al., 2015	54 pacientes con accidente cerebrovascular 31 con síntomas de apatía 23 sin síntomas de apatía	AES	FA	El cuerpo calloso, la corona radiada y la sustancia blanca del lóbulo frontal.
Kamat et al., 2014	19 pacientes con infección por VIH 19 sujetos control	FrSBe	FA, MD, AD y RD	La corona radiada, el cuerpo calloso y la corteza prefrontal.
Ohtani et al., 2014)	27 pacientes con esquizofrenia 26 sujetos control	PANSS	FA	Conexión entre la corteza orbitofrontal medial y el córtex cingulado anterior.
Tsujimoto et al., 2011	21 pacientes con ELA 21 sujetos control	FrSBe	FA y MD	Lóbulo frontal derecho.
Woolley et al., 2011	24 pacientes con ELA 24 sujetos control	FrSBe	FA	El cíngulo.

Parte experimental

4 Planteamiento del problema, objetivos e hipótesis

4.1 Planteamiento del problema

Actualmente uno de los modelos más utilizados en neurociencia para describir el sustrato neuroanatómico de los procesos mentales es el que se basa en las redes neuronales como sustrato biológico. La aproximación denominada conectividad funcional asume que el desarrollo de los diferentes procesos mentales se sustenta en redes neuronales dinámicas. Estas dinámicas interacciones neuronales se asientan en un sustrato neuroanatómico que contribuirá en la determinación de aspectos cognitivos, comportamentales y emocionales propios de las personas (Park & Friston, 2013). El estudio de la estructura biológica donde se asienta la función cerebral es un aspecto de enorme relevancia en el momento actual. Su estudio tiene una repercusión directa en aspectos clínicos y básicos del comportamiento humano. Permite identificar rasgos estructurales alterados en pacientes que desarrollan o manifiestan una sintomatología concreta, a su vez permite ahondar sobre la relación entre conducta y estructuras cerebrales, siendo éste un campo con una gran capacidad de desarrollo dentro de la neurociencia (Stuss et al., 2005).

Este trabajo se centra en la apatía. Esta sintomatología supone una alteración que comparten numerosas entidades neurológicas y psiquiátricas. Es una manifestación clínica no muy atendida, que en los últimos tiempos ha cobrado especial interés en el campo de la salud mental y de la neurología. Desde el contexto clínico se han desarrollado herramientas para su evaluación y se han afinado los criterios para su diagnóstico (Marin et al., 1991; P. Robert et al., 2018). Su definición clínica es compleja, siendo un síndrome multidimensional, que engloba aspectos cognitivos, emocionales y comportamentales (Brown & Pluck, 2000). La apatía desde un punto de vista teórico puede

describirse como un síntoma vinculado a la alteración en el desarrollo de comportamientos dirigidos a metas en el que se integran las tres dimensiones anteriormente descritas. Este tipo de comportamientos se asocian de manera estrecha con el funcionamiento ejecutivo (Arnould et al., 2013; Starkstein & Pahissa, 2014; Worthington & Wood, 2018).

La sintomatología apática es frecuente en numerosas entidades patológicas, entre ellas en los pacientes que ha sufrido un TCE. En este caso suele aparecer en la fase subaguda y crónica, cuando el paciente comienza a reinsertarse en una rutina diaria. La aparición de sintomatología apática se ha asociado con un peor rendimiento cognitivo en los pacientes con TCE (Arnould et al., 2015). A su vez, es un fuerte obstáculo para que el paciente se adhiera a los tratamientos, y genera mucho malestar y conflictos en su entorno social más cercano. Habitualmente, no se llega a comprender plenamente tanto por el entorno clínico, que precisa de un buen proceso de diagnóstico diferencial, como por el entorno social cercano del paciente (Shankar Tumati et al., 2020). En la actualidad no se puede predecir qué pacientes son más vulnerables para padecer apatía tras un TCE a partir de variables inicialmente recogidas en la fase aguda del traumatismo.

En cuanto a las áreas anatómicas cuya lesión se asocia con manifestaciones apáticas, se proponen las regiones frontales como aquéllas con mayor relación con la apatía, concretamente los circuitos frontoestriatales (Finset & Andersson, 2000; Knutson et al., 2014). En el contexto del TCE existen datos que concluyen que el cíngulo anterior es una estructura anatómica importante en relación con esta sintomatología (Maas et al., 2005; Perel et al., 2008). Sin embargo, hay un acuerdo generalizado en la comunidad científica que plantea la asociación de la sintomatología apática con alteración de circuitos cerebrales y no tanto con la alteración de regiones aisladas.

En otras patologías distintas al TCE, como la esquizofrenia, la EP o la EA entre otras, se ha estudiado la apatía en relación con el estado de la sustancia blanca

cerebral. Lo más frecuente es que en estos estudios hagan uso de una metodología basada en ROIs, localizadas en regiones frontales del cerebro. Los resultados, por lo tanto, se restringen a la exploración de estos circuitos anteriores. Este enfoque limita la posibilidad de explorar una perspectiva más amplia acerca del sustrato neuroanatómico asociado con la apatía. Además, en estos estudios tampoco se ha profundizado en la apatía descompuesta en cada una de sus dimensiones, sino que habitualmente se incluye como una variable única, sin añadir una perspectiva multidimensional de la misma.

Todo lo anteriormente descrito añadido a que en la actualidad no hay estudios sobre la relación entre apatía y sustancia blanca cerebral en el contexto del TCE moderado y grave configura una situación que pone de manifiesto la necesidad de abordar algunas cuestiones en las que se basa este trabajo. A continuación, se describen cada una de ellas:

La **primera cuestión** que plantea este trabajo hace referencia a la posible relación entre apatía en pacientes con TCE moderado o grave en fase subaguda o crónica y alguna de las variables clínicas habitualmente registradas durante su ingreso hospitalario inicial tras el TCE, incluyendo en este grupo de variables una medida del grado de LAT del paciente procedente de la valoración de secuencias convencionales de RM. Esta cuestión será abordada en el Estudio I.

La **segunda cuestión** que plantea este trabajo es la definición del comportamiento conjunto de las variables asociadas a las dimensiones de apatía y las variables clínicas habitualmente registradas durante el ingreso hospitalario inicial tras el TCE, incluyendo en este grupo de variables una medida del grado de LAT del paciente procedente de la valoración de secuencias convencionales de RM, mediante el uso de modelos gráficos probabilísticos, concretamente BN. Esta cuestión será desarrollada en el Estudio II.

Por último, la **tercera cuestión** abordada en este trabajo se centra en el estudio de la asociación entre la integridad de la sustancia blanca cerebral en la fase aguda y

subaguda del TCE moderado y grave, definida por el índice FA de la secuencia DTI de la RM inicial, y la sintomatología apática en la fase crónica del TCE, tanto de manera unitaria como multidimensional, mediante un análisis de correlación que determina qué regiones anatómicas muestran una correlación significativa con las puntuaciones de apatía. Esta cuestión se aborda en el Estudio III.

4.2 Objetivos e Hipótesis

4.2.1 Objetivos e hipótesis del Estudio I: apatía en el TCE, análisis de correlación.

Objetivo 1. Explorar la presencia de asociaciones entre apatía medida mediante la escala AES-I, la puntuación total o alguno de sus factores, y las variables clínicas habitualmente registradas en la fase aguda y subaguda del TCE.

Hipótesis 1.1. Si los pacientes con apatía presentan habitualmente un peor rendimiento cognitivo, entonces las variables asociadas con peor pronóstico se relacionarán con alguna de las medidas de apatía.

Objetivo 2. Determinar la asociación entre las diferentes dimensiones de la apatía.

Hipótesis 2.1. Si la apatía es un constructo unitario, entonces habrá una fuerte asociación entre los diferentes componentes de las puntuaciones de apatía.

Objetivo 3. Determinar la asociación entre las diferentes variables clínicas habitualmente recogidas en la valoración inicial del paciente con un TCE moderado o grave.

Hipótesis 3.1. Si en el momento inicial del TCE existen eventos que ocurren de manera conjunta y coordinada, entonces se espera hallar asociación entre las variables que codifican estos eventos.

4.2.2 Objetivos e hipótesis del Estudio II: apatía en el TCE, red Bayesiana.

Objetivo 4. Examinar el comportamiento conjunto de todas las variables. Estudiar las relaciones de dependencia e independencia entre variables, en ocasiones motivadas por la presencia o ausencia de otras variables.

Hipótesis 4.1. Si el conjunto de variables tiene relaciones no únicamente dos a dos, entonces se espera encontrar asociación entre conjuntos multivariantes más allá de lo encontrado en un análisis bidimensional.

Objetivo 5. Analizar cómo se refleja la estructura de grupo preconcebida en la estructura resultante de este análisis

Hipótesis 5.1. Si los datos corresponden con una estructura de grupos de variables tal y como se han definido: variables de apatía, variables clínicas recogidas en la fase de hospitalización tras el TCE y variables de funcionalidad; entonces esta estructura estará reflejada en la red resultante.

Objetivo 6. Determinar el papel del daño axonal traumático con relación al resto de variables.

Hipótesis 6.1. Si el estado de la sustancia blanca cerebral en la fase subaguda tras un TCE es un factor importante que puede asociarse con las manifestaciones apáticas en la fase crónica, entonces la variable asociada al daño axonal traumático puede ser una variable que tome un papel relevante en la red resultante de este análisis.

4.2.3 Objetivos e hipótesis del Estudio III: Relación entre la integridad de la sustancia blanca cerebral y la apatía

Objetivo 7. Explorar aquellas regiones anatómicas de sustancia blanca cerebral que presentan una relación entre las medidas que reflejan su integridad y las puntuaciones de apatía.

Hipótesis 7.1. Si, como se refleja en los datos aportados por la literatura científica sobre otras poblaciones de pacientes, las regiones frontales se asocian con el desarrollo de la apatía, entonces en los datos de pacientes con TCE las áreas frontales serán regiones donde la integridad de la sustancia blanca se relacione con las puntuaciones en la escala de apatía.

Hipótesis 7.2. Si la apatía es un constructo multidimensional, entonces habrá una implicación diferencial de áreas cerebrales asociadas a cada uno de los componentes de la apatía.

Hipótesis 7.3 La variación patológica del índice de anisotropía fraccional podrá ser tanto por un aumento como por una disminución, pudiendo asociarse con una alteración de la estructura del axón las disminuciones significativas de este índice.

5 Material y métodos

5.1 Participantes

Para el desarrollo de este trabajo se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de TCE atendidos entre abril de 2013 hasta abril de 2017 en el Servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre de Madrid. De esta cohorte se seleccionaron 115 pacientes que cumplían los siguientes criterios: ser un paciente adulto (edad mayor o igual a 18 años), presentar un diagnóstico de TCE moderado o grave basado en la escala GCS al ser admitidos en el hospital, es decir, aquellos cuyas puntuaciones eran menores de 13 en esta escala, y tener un protocolo de RM en la etapa subaguda, concretamente, en los primeros 2 meses tras el TCE. Posteriormente se contactó con los familiares o allegados de estos 115 pacientes seleccionados, solicitándoles ser entrevistados para evaluar síntomas de apatía del paciente con TCE en la etapa crónica. Como resultado, 40 de ellos aceptaron y completaron en su totalidad el cuestionario de apatía a partir del cual se desarrolla el estudio I y II. Finalmente, y dados los resultados obtenidos en el estudio II, se planteó seleccionar a aquellos pacientes que tuvieran en su protocolo estándar de RM una secuencia de DTI con imágenes viables para poder realizar un estudio a partir de las mismas, es decir, sin artefactos y con parámetros estándar. Con estos criterios se seleccionaron finalmente 25 pacientes de la muestra inicial de 40, con ellos se desarrolla el estudio III. El proceso de selección de los pacientes se ha representado en la Figura 5.1.

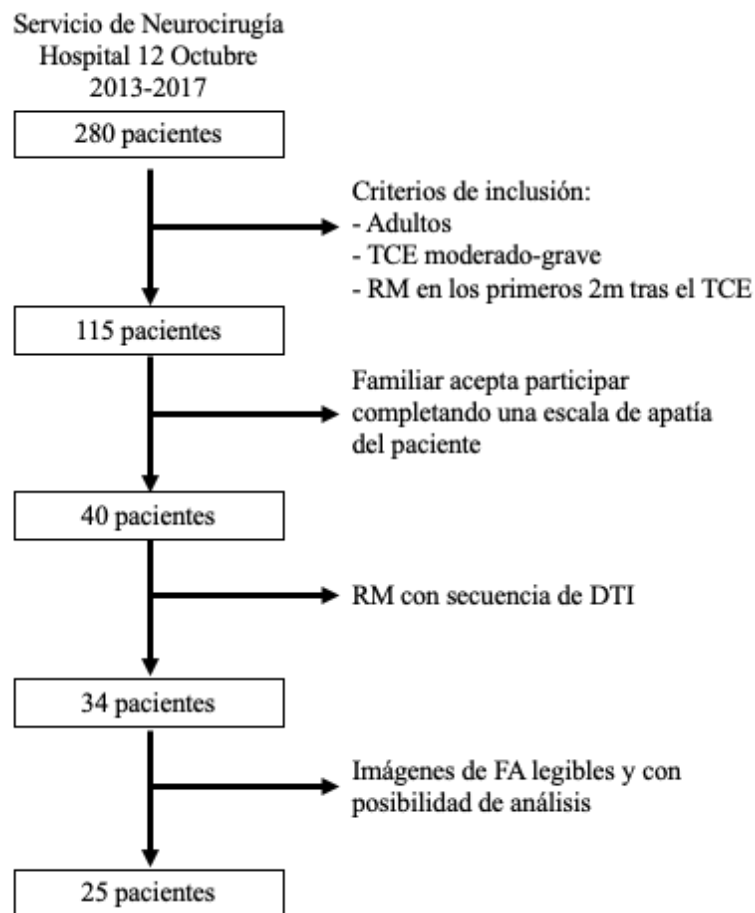


Figura 5.1: Esquema del proceso de selección de los participantes de los estudios I, II y III.

5.2 Evaluación

5.2.1 Medidas sociodemográficas y clínicas

De todos los participantes de este trabajo se registraron variables que se pueden denominar sociodemográficas como la edad y el sexo, y variables clínicas que son aquellas variables en su mayoría registradas durante su estancia en el hospital y que caracterizan la patología traumática.

Como variables clínicas se registró la puntuación de GCS en la atención pre-hospitalaria, también la puntuación de GCS en el momento de admisión en el hospital. Estos datos son indicativos de la gravedad del TCE de los pacientes, siendo aquellos con puntuaciones de 3 a 9 categorizados como graves, de 9 a 12 como moderados y los que

puntúan con puntuaciones mayores de 12 como leves. En algunos casos hay pacientes con puntuaciones mayores de 12 en la valoración pre-hospitalaria, pero todos ellos en el momento de la admisión muestran un GCS que caracteriza al paciente como moderado o grave. También se registraron otras medidas clínicas relacionadas con la presencia de lesión extracraneal como el índice ISS (*Injury Severity Score*) que es una escala que resume las tres puntuaciones más altas sobre lesiones en regiones anatómicas diferentes (incluyendo la cabeza) tomando valores entre 1 y 75, donde 1 refleja lesiones de poca gravedad y 75 lesiones extremadamente graves y potencialmente fatales (Baker et al., 1974). En la línea de la codificación de eventos extracraneales que pueden afectar directamente al pronóstico del paciente con TCE se ha registrado en todos los participantes la presencia o ausencia de episodios hipóxicos e hipotensivos y la existencia de lesiones extracraneales (*major external injury*, MEI).

En el grupo de las variables clínicas registradas en la estancia hospitalaria de los pacientes, también se incluyen algunos parámetros de imagen de la TC inicial, como los hallazgos de imagen codificados según la clasificación de Marshall habitualmente utilizada en la literatura, basada en la experiencia del *Traumatic Coma Data Bank* (TDBC) (Marshall et al., 1992). Con el objetivo de profundizar en el daño axonal traumático como alteración característica de la sustancia blanca cerebral se registraron también la existencia de hemorragia intraventricular y hemorragias petequiales, ya que se consideran un signo indirecto de lesión axonal difusa, puesto que no se producen directamente por el impacto del cerebro contra el cráneo, sino que responden a la acción de las fuerzas de aceleración y rotación a las que se ha visto sometido el cerebro tras el TCE. Otros datos recogidos a partir de la valoración de los hallazgos de las dos primeras TC de los pacientes codifican la aparición de contusión, hematoma epidural y hematoma subdural, no se registra el número o el volumen sino únicamente su aparición (Maas et al., 2005; Perel et al., 2008).

Además de las imágenes de la TC, como protocolo estándar, todos los pacientes se realizaron una RM convencional en los dos primeros meses después del TCE. Los

datos de RM se obtuvieron utilizando un escáner de 1,5 T (Signa HDxt, General Electric, Healthcare, Milwaukee, WI, EE. UU.) equipado con una bobina de cabeza de 8 canales. El protocolo de RM consistió en una secuencia de localizador de tres planos, sagital ponderada en T1 (T1w) con una técnica de recuperación de inversión (TR, 2000; TE mínimo 8–48; recuperación de inversión, 750; NEX, 2; matriz de 320 × 256), eco de espín rápido ponderado en T2 axial (T2w) (TR, 4000; TE, 85; longitud del tren de ecos, 12; NEX, 2; matriz de 320 × 256), FLAIR axial y coronal (TR, 10 000; TE, 145; TI, 2200; NEX, 1; ancho de banda variable, 20; matriz 256 × 224), imágenes T2 de eco de gradiente en los planos axial y sagital (TR, 550; TE, 18; flip angle, 28; NEX, 2; variable ancho de banda, 15; matriz de 256 × 192) y DWI (TR = 2300 ms, TE = 122 ms, b = 1000 s/mm², FOV = 230 mm, matriz = 128 × 128, espacio entre cortes = 5 mm). La variable codificada como TAI son las siglas de *Traumatic Axonal Injury*, equivalente a LAT en castellano. Esta variable se corresponde con la clasificación de Adams que consiste en una escala de tres grados según la presencia de lesiones en algunas localizaciones cerebrales: la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (Tipo I), cuerpo calloso (Tipo II) y área dorsolateral del mesencéfalo o pedúnculos cerebelosos (Tipo III), combinando las lesiones observadas en las diferentes secuencias de RM (Adams et al., 1989; Meythaler et al., 2001). En esta escala que surge de los datos histológicos y radiológicos el daño axonal Tipo I es el más leve, siendo más grave la afectación de estructuras más profundas. En cuanto a la intervención neuroquirúrgica se han registrado aquellos que la han precisado debido a las lesiones ocasionadas por el TCE.

De cara al estudio de los cambios en la sustancia blanca cerebral, en un segundo tiempo, se incluyó en el análisis el intervalo de tiempo entre el traumatismo craneoencefálico y la RM para comprobar si su inclusión ocasionaba algún comportamiento significativamente diferente en los datos.

Dentro de las variables clínicas registradas en el periodo de hospitalización de los participantes en el estudio también se evaluó su nivel funcional mediante la escala GOS (*Glasgow Outcome Scale*) (ver Anexo). Estos pacientes recibieron un seguimiento

posterior al alta hospitalaria, a partir de este seguimiento se registró la evolución de su nivel funcional a partir de la escala GOSE (*Glasgow Outcome Scale Extended*) que también se incluye en el análisis (ver Anexo) (Jennett et al., 1981).

5.2.2 Valoración de la apatía

En todos los pacientes se evaluó la sintomatología apática. Para ello se registraron las respuestas de la escala AES en su versión para un informante externo, que se conoce como AES-I (ver Anexo). En este caso se indicaba que debía ser cumplimentada por un cuidador cercano o familiar del paciente con TCE. Teniendo en cuenta que cada ítem puede asociarse a alguna de las dimensiones de la apatía, se calculó una puntuación numérica para la dimensión comportamental (ítems 2, 6, 9, 10 y 12), emocional (ítems 7 y 14), cognitiva (ítems 1, 3, 4, 5, 8, 11, 13 y 16) y, por último, se añadió un grupo general de elementos denominado “otros” (ítems 15, 17 y 18), como indica la estructura multidimensional definida por Marin en 1991 (Marin et al., 1991) (ver Tabla 5.1). Estas puntuaciones se obtuvieron como resultado de la suma de las respuestas en cada grupo de ítems. En todos los casos la AES-I se registró pasados los 6 meses después del TCE para, de esta manera, poder valorar la apatía en la fase crónica.

Tabla 5.1: Estructura dimensional de la escala AES para la valoración de la apatía.

	Cognitivo	Emocional	Comportamental	Otros
Item 1	■			
Item 2			■	
Item 3	■			
Item 4	■			
Item 5	■			
Item 6			■	
Item 7		■		
Item 8	■			
Item 9			■	
Item 10			■	
Item 11	■			
Item 12			■	
Item 13	■			
Item 14		■		
Item 15				■
Item 16	■			
Item 17				■
Item 18				■

En la Tabla 5.2 se enumeran todas las variables incluidas en el estudio I y el estudio II, especificando su nombre y su definición

Tabla 5.2 Variables del estudio I y estudio II

Nombre	Definición
Cognitive_AES	Puntuación en la escala AES-I en los ítems que forman la dimensión cognitiva
Behavior_AES	Puntuación en la escala AES-I en los ítems que forman la dimensión comportamental
Emotional_AES	Puntuación en la escala AES-I en los ítems que forman la dimensión emocional
Other_AES	Puntuación en la escala AES-I en los ítems que forman el clúster denominado “otros”
Total_AES	Puntuación total en la escala AES-I
TAI	Presencia de daño axonal difuso según la escala de Adams
ISS	Valor del índice ISS
MEI	Presencia de daño traumático en otras partes del cuerpo distintas a la cabeza
Hypotension	Presencia de episodio de hipotensión
Hypoxia	Presencia de episodio de hipoxia
GCS_pre_adm	Puntuación en la escala GCS registrada por la atención pre-hospitalaria
GCS_adm	Puntuación en la escala GCS registrada en el momento de la admisión hospitalaria
TCDB	Tipo de TC según la clasificación de Marshall de la primera TC tras el TCE
IVH	Presencia de hemorragia intraventricular en alguna de las 2 primeras TC tras el TCE
Petechia	Presencia de petequias en alguna de las 2 primeras TC tras el TCE
Contusion	Presencia de contusión en alguna de las 2 primeras TC tras el TCE
Epidural_H	Presencia de hematoma epidural en alguna de las 2 primeras TC tras el TCE
Subdural_H	Presencia de hematoma subdural en alguna de las 2 primeras TC tras el TCE
GOS_dis	Puntuación en la escala GOS en el momento del alta hospitalaria tras el TCE
GOSE_6m	Puntuación en la escala GOSE a los 6 meses tras el TCE

5.3 Análisis estadístico

5.3.1 Análisis de correlación

El enfoque de esta metodología es exploratorio, con el objetivo de estudiar la asociación entre pares de variables. Se aplicó el análisis de correlación, en este caso una prueba no paramétrica debido a las características de las variables, concretamente el test de correlación de Spearman. Para ello se incluyeron las medidas clínicas iniciales, incluyendo las medidas de funcionalidad al alta y a los 6 meses, y los resultados de la escala de apatía AES-I, tanto la puntuación total como las puntuaciones obtenidas en

cada una de las dimensiones de la apatía (comportamental, cognitiva, emocional y el grupo de ítems definidos como “otros”). Se utilizó un nivel de significación de 0,05.

Este análisis se realiza con el *software* R, un entorno de programación para el análisis de datos y gráficos, que permite obtener por un lado los resultados de la correlación con sus correspondientes valores de significación, pero también un gráfico que permite visualizar únicamente el valor de las correlaciones significativas entre pares de variables situadas en los dos ejes de la parte superior de la diagonal de una tabla.

5.3.2 Modelos Gráficos Probabilísticos: Redes Bayesianas

Continuando con un enfoque exploratorio sobre la relación entre las variables incluidas en el estudio se plantea el desarrollo de un análisis más exhaustivo. Mediante un análisis de correlación se pudo cuantificar la relación entre variables dos a dos. Sin embargo, es posible que en las relaciones entre pares de variables haya otras variables que medien en estas relaciones, esta situación no se puede objetivar mediante un análisis de correlación. Por lo tanto, un análisis que englobe el comportamiento conjunto de las variables supone un paso más en el estudio de sus relaciones, pudiendo aportar resultados interesantes respecto al análisis de correlación.

En este trabajo, para detectar relaciones multivariadas entre medidas clínicas iniciales, incluidas las medidas de funcionalidad, y dimensiones de apatía, se aplicó un tipo particular de Modelos Gráficos Probabilísticos (MGP) denominados Redes Bayesianas (BNs, *Bayesian Networks*) (Koller & Friedman, 2009; Pearl, 2014). Con este análisis se pretende representar las relaciones de dependencia probabilística entre un conjunto de variables mediante un grafo acíclico dirigido (DAG, *directed acyclic graph*). Se utilizó un algoritmo *score-based hill-climbing* para inferir la estructura de la red y se aplicó *bootstrap* para aprender un conjunto de 500 estructuras de red, finalmente se creó una red promedio donde se mantuvieron los enlaces más significativos. Los algoritmos de aprendizaje de BNs se desarrollaron utilizando el paquete de R *bnlearn* (Scutari, 2010). En los siguientes apartados se realiza una descripción de las

principales características de esta metodología.

a. Introducción y definición

La posibilidad de encontrar relaciones entre variables, explicadas por variables intermedias, basado en la definición de independencia condicionada (Dawid, 1979), ha llevado al estudio de estructuras globales de dependencia para el conjunto de las variables observadas (Pearl, 2014).

En este contexto, los MGP permiten desarrollar una representación visual de la estructura de dependencia de una colección de variables mediante la utilización de grafos. Los grafos son elementos matemáticos útiles para representar el comportamiento de variables y sus asociaciones. Están compuestos por nodos que representan cada una de las variables del conjunto de variables y por los enlaces que expresan las relaciones de dependencia entre las mismas (ver Figura 5.3).

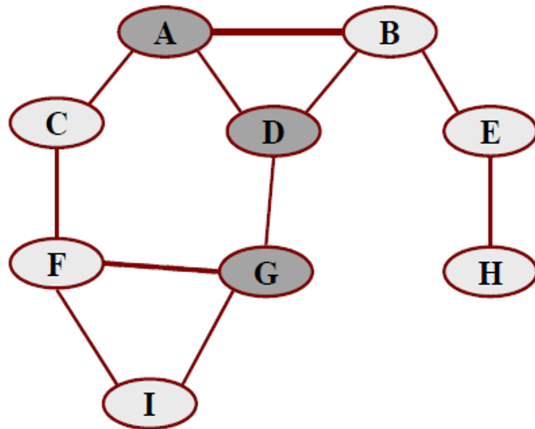


Figura 5.3: Grafo con nodos y enlaces no dirigidos.

El fundamento teórico para la aplicación de estas representaciones se basa, por un lado, en el concepto de dependencia e independencia condicionada de la teoría matemática de la probabilidad, esto permite describir y profundizar en las relaciones entre las variables en su conjunto. Por otro lado, también maneja el concepto de separación en grafos que permite identificar dichas independencias. El desarrollo de estos conceptos teóricos conlleva cálculos muy extensos que dificultan el manejo de los datos, pero al ser representados mediante un gráfico de red simplifica su interpretación enormemente (Koller & Friedman, 2009; Pearl, 2014).

Los MGP, a nivel práctico, básicamente se pueden dividir en modelos con enlaces no dirigidos y modelos con enlaces dirigidos. Los enlaces no dirigidos muestran la asociación entre las variables sin una dirección entre las mismas, sin embargo, los enlaces dirigidos reflejan la dirección de la dependencia entre las variables, es decir, el papel de cada una de las variables en esta relación. Los modelos con enlaces dirigidos, DAG, se conocen en la práctica como BNs.

Las BNs precisan de la determinación de la estructura dada por el grafo, así como de los parámetros que determinan las relaciones de dependencia a partir de una base de datos y/o de opiniones de expertos. La estructura dada por el grafo es el aspecto cualitativo del análisis, mientras que los parámetros constituyen la parte cuantitativa del mismo.

Las variables que se analizan con esta metodología pueden ser, en primer lugar, discretas, en cuyo caso los parámetros se obtendrán a partir de las tablas de probabilidades condicionadas. En segundo lugar, pueden analizarse también variables continuas, en las que se suele suponer normalidad en el comportamiento conjunto de las variables determinando el tipo de parámetros a estimar. Éstas se conocen como BNs Gaussianas. Por último, se pueden manejar conjuntos de variables mixtas, en este caso las continuas deben ser normales y las variables discretas están sometidas a una serie de restricciones en su representación. Las distribuciones de probabilidad de las variables descritas

anteriormente permiten estimar eficientemente los parámetros de la BN mediante procedimientos estadísticos, son robustas frente a las hipótesis iniciales y es factible la realización de inferencias.

En esta metodología (BNs) se suelen utilizar denominaciones familiares para designar a los nodos: padre e hijo si hay un enlace de uno al otro; esposos si son nodos que tienen hijos comunes; también utilizan los términos ascendientes y descendientes.

La fase de la obtención de la estructura de red se denomina aprendizaje de la estructura de la red. Este se realiza habitualmente mediante los siguientes tipos de procedimientos:

- Métodos basados en la detección de independencias condicionadas (*constraint-based*): En esta metodología se aplican diferentes contrastes de independencia para detectar independencias tanto marginales, entre dos variables, como condicionadas, dadas una o más variables. Los contrastes se efectúan ordenadamente para optimizar el tiempo computacional. El primer algoritmo de este tipo fue implementado por los autores Peter y Clark, por lo que es conocido como algoritmo PC (Spirtes & Glymour, 1991). Todos los algoritmos que han surgido posteriormente se basan en él y únicamente introducen mejoras sobre en la eficiencia computacional.
- Métodos de búsqueda y medidas (*score+search*): En este caso se selecciona la red que mejor representa los datos a partir de una serie de redes candidatas a las que se les asigna una puntuación (*score*) que refleja numéricamente el grado de ajuste a los datos.
- Métodos híbridos: Son métodos que plantean el aprendizaje de la red mediante métodos basados en contrastes de independencia para reducir las posibles BNs candidatas y posteriormente aplican un *score* a cada una de ellas para así encontrar la que maximiza dicha medida como mejor aproximación.

En la aplicación de los algoritmos descritos anteriormente es bastante frecuente la obtención de redes diferentes en las sucesivas realizaciones de los mismos. Sin embargo, en estos análisis es importante obtener estructuras estables, es decir, obtener redes con enlaces y direcciones que no varíen mucho entre las diferentes aplicaciones de los

algoritmos. Por lo tanto, este aspecto ha sido estudiado ampliamente concluyendo que es recomendable utilizar remuestreo (*bootstrap*) para evaluar la estabilidad de las redes estimadas por los procedimientos anteriores. Según diferentes estudios empíricos y suponiendo que se obtienen al menos entre 100 y 200 muestras *bootstrap*, los enlaces que aparecen en el 85% o más de las redes obtenidas deben ser considerados con una dirección que aparezca en más del 50% de las mismas (Scutari, 2010) Todos estos valores deben especificarse con la BN estable que se determina finalmente. A la proporción de redes, construidas con las muestras, que contienen un enlace se le denomina fuerza o *strength* del enlace, siendo muy interesante su representación en la red final mediante el grosor de los enlaces.

Una vez determinada la red y estimados los parámetros, se puede obtener información sobre las dependencias e independencias de las variables estudiadas. En este apartado surge un concepto muy relevante conocido como manta de Markov. La manta de Markov de un nodo X , es el conjunto de variables que cuando toman unos valores fijos hacen que la variable X sea independiente de todas las demás. Por lo tanto, define un conjunto de nodos (manta) que hacen que la variable en un nodo determinado pueda ser independiente del resto de variables del grafo. Este conjunto, por las propiedades teóricas de este tipo de modelos, está compuesto por los padres, los hijos y los esposos de una variable. Es muy interesante cuando se investiga un nodo objetivo, así todos los nodos que no están en la manta de Markov de ese nodo son independientes del nodo objetivo si se tienen controlados los nodos incluidos en su manta de Markov (Maathuis et al., 2018).

Otra de las cuestiones interesantes a la hora de analizar los resultados mediante esta metodología es la posibilidad de calcular cualquier probabilidad bajo distintas condiciones. Se puede calcular la probabilidad de un suceso dada cualquier evidencia, lo que se conoce como determinación de probabilidades a posteriori. Se puede también determinar, mediante probabilidades, el escenario más probable que explica la evidencia. Por lo tanto, las BNs pueden colaborar en procesos de toma de decisiones en base

a las distribuciones de probabilidad de los distintos escenarios. Por último, otra aplicación de esta metodología es la que permite evaluar el cambio en la incertidumbre de otras variables cuando se introduce un suceso seguro en una variable que se puede intervenir, conocido como estudio del efecto de una intervención.

b. Software

Para desarrollar estos modelos es imprescindible la utilización de software apropiado ya que cualquier cálculo puede ser inmanejable. El entorno de programación R permite aplicar procedimientos estadísticos y técnicas gráficas. Se pueden encontrar paquetes con código R para manejar MGP en general. Toda la información se encuentra en CRAN Task View: Graphical Models (<https://cran.r-project.org/web/views/Graphical-Models.html>). En este espacio, dentro del apartado dedicado a BNs cabe destacar el paquete *bnlearn* (Scutari, 2010; Scutari & Denis, 2021), que permite aplicar diferentes algoritmos y efectuar remuestreo para obtener modelos estables.

c. Aplicaciones

Hay muchos campos en los que se han utilizado las BNs tanto desde una perspectiva descriptiva, como una herramienta de ayuda en la toma de decisiones. En el campo de la neurociencia es una metodología en auge (Bielza & Larrañaga, 2014), ya que permite representar a diversas variables que pueden intervenir en un proceso para detectar interconexiones o independencias, incluso a través de otras variables. En la mayoría de los casos proporcionan una visión de conjunto de la estructura global que abre nuevos caminos para la extracción de conocimiento a partir de una base de datos. Esta es una de las ventajas que señalan Herskovits et al. 2003 (Herskovits & Gerring, 2003) en el estudio de la sintomatología psiquiátrica asociada a regiones cerebrales lesionadas en el TCE infantil. En este caso, encuentran relaciones complejas entre las variables anatómicas y de la sintomatología del trastorno por déficit de atención incluidas en el estudio, siendo el uso de las BNs una metodología más sensible y específica para este objetivo que las basadas en estadísticos clásicos como chi cuadrado o F de Fisher.

En el campo del diagnóstico clínico estos procedimientos proporcionan un nuevo marco metodológico para conceptualizar las entidades patológicas, definiendo la estructura de asociación de las variables que representan los síntomas de la entidad psicopatológica y destacando el papel central de algunas de ellas, como algunos autores ha desarrollado en el TEPT (McNally et al., 2017; Toyinbo et al., 2017). No solo en el análisis de datos desde una perspectiva descriptiva, sino también dentro de análisis predictivos tiene sentido su aplicación, como Zador et al. 2016 (Zador et al., 2016) proponen en el contexto del TCE. En este caso utilizan las BNs para obtener información sobre el comportamiento de variables predictoras de su modelo. Recientemente Kyrimi et al. 2021 (Kyrimi et al., 2021) en su revisión de la aplicación de las BNs en el ámbito de la salud concluyen que este tipo de análisis no se ha utilizado en todo su potencial. También resaltan que esta metodología adolece de un protocolo estandarizado para su aplicación en el ámbito de las ciencias de la salud, siendo escasas y heterogéneas sus aplicaciones. Por último, cabe señalar que no existen trabajos en el ámbito de la sustancia blanca cerebral y la sintomatología apática que hagan uso de esta metodología, dejando un lugar en el conocimiento que debería ser investigado.

Las posibilidades que estas herramientas proporcionan para el estudio de los elementos que interactúan en el ámbito de la neuropsicología son muy interesantes, puesto que permiten detectar posibles interrelaciones entre síntomas, así como la existencia de síntomas u otras variables que son fuente de activación de síndromes o trastornos. Esta información puede afectar positivamente a la mejora de los diagnósticos y los tratamientos, repercutiendo en la mejora asistencial de los pacientes.

5.3.3 Análisis DTI

El análisis de las imágenes obtenidas en la RM permite un estudio más exhaustivo a nivel anatómico, permitiendo incluir en los análisis estadísticos los parámetros físicos asociados a cada voxel de la resonancia que indican características sobre las estructuras anatómicas localizadas en esa región. En este caso se seleccionó la secuencia de DTI que se vincula estrechamente con la integridad de la sustancia blanca cerebral.

a. Adquisición de resonancia magnética

Para este estudio del total de 40 pacientes, 34 pacientes fueron sometidos a una secuencia DTI RM incluida en el protocolo estándar de RM. Nueve fueron excluidos porque sus imágenes fueron obtenidas con diferentes parámetros o fueron degradadas por artefactos. Finalmente, un total de 25 pacientes tuvieron imágenes legibles y aptas para el presente análisis. En todos estos casos se analizaron las imágenes de FA. En los siguientes apartados se describe con detalle cómo se ha desarrollado esta metodología.

b. Análisis de los datos de RM

La obtención de mapas de estadísticos paramétricos (SPM, *Statistical Parametric Mapping*) configuran una metodología que permite desarrollar procedimientos inferenciales aplicados a los datos de imagen. También SPM es un *software*, gratuito y de código libre, que recoge estos procedimientos. En concreto se ha diseñado para el manejo de datos de neuroimagen. Permite analizar tanto datos de diferentes sujetos como de un mismo sujeto con diferentes medidas a lo largo del tiempo. La versión actual (SPM12) está diseñada para el análisis de RM funcional, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*), electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalografía (MEG). El análisis de la secuencia de DTI también es posible mediante esta herramienta.

Una opción para analizar los datos de neuroimagen es la segmentación por ROI. Este proceso es habitualmente trabajoso e inexacto, y precisa de hipótesis previas sobre las zonas en las que se espera encontrar resultados. Una alternativa a este enfoque es el uso de técnicas que permiten plantear estudios estadísticos sobre el cerebro completo (*whole brain*), sin necesidad de efectuar una parcelación previa. Los análisis voxel a voxel (VBA, *voxel based analysis*) son muy populares en el campo del DTI, ya que son procesos automatizados, requieren una mínima intervención y no están influidos

por la persona que realiza los análisis como sí ocurre con los análisis de ROIs. El VBA implica el registro de mapas de difusión en un espacio normalizado para lograr correspondencias entre sujetos a través de voxels y, en consecuencia, también entre estructuras anatómicas. Esto permite la comparación de los parámetros de difusión entre grupos y la correlación con covariables de interés, como por ejemplo el resultado asociado al rendimiento en una tarea cognitiva. El uso de estas técnicas es cada vez más frecuente en la literatura, dada su potencia, amplia disponibilidad y aparente facilidad de uso (Gispert et al., 2003). La limitación de esta metodología radica en la precisión de los algoritmos de registro que utilizan conjuntos de datos de tensores (Soares et al., 2013).

De manera general el desarrollo de un análisis de neuroimagen con el *software* SPM sigue la siguiente estructura: inicialmente se realiza un tratamiento previo de las imágenes de DTI para que sea posible efectuar sobre ellas el estudio estadístico propiamente dicho. Esta fase inicial recibe el nombre de preprocesado de las imágenes. Posteriormente las imágenes están en disposición de incluirse en el estudio estadístico, compuesto por una fase de análisis estadístico y otra de inferencia estadística. A continuación, se detallan cada una de estas etapas (Maestú Unturbe et al., 2007)

c. Preprocesado de imágenes

Antes de realizar cualquier análisis estadístico de las imágenes se debe comprobar, con cualquier herramienta de visualización de imágenes médicas, que a simple vista todas las imágenes están correctamente obtenidas, que se corresponden con la imagen que se está trabajando. También se deben comprobar los diferentes cortes de cada imagen para ver si se puede apreciar algún artefacto que haya distorsionado la imagen o si hay algún corte que no se haya registrado. Para este chequeo hay herramientas automatizadas que detectan posibles interferencias, midiendo la consistencia y a robustez de las medidas a lo largo de las imágenes. Otro paso inicial habitual para analizar los datos de neuroimagen es la conversión de las imágenes iniciales a un formato que maneje el

software con el que se van a realizar los análisis. El *software* SPM utiliza un formato de imagen NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*).

En este trabajo los 25 conjuntos de imágenes ponderadas en difusión (DWI) se examinaron en cuanto a la calidad de la imagen y el movimiento de la cabeza, porque el ruido puede introducir sesgos en las estimaciones de los valores propios y el ruido disminuye la relación señal-ruido.

d. Estimación del tensor de difusión

Para cada voxel se debe calcular un tensor de difusión con sus correspondientes autovalores y autovectores, que serán utilizados para calcular los índices que posteriormente servirán para realizar los análisis (Esto se ha descrito con mayor detalle en el Capítulo 3). Una de las cuestiones más destacables en este paso es la referente a la presentación de los datos. Y es que los datos son muy complejos por su elevado volumen, ya que en cada voxel hay una matriz de datos 3x3 que representa el tensor, por ello una de las funciones principales del software es que presente los datos de manera sencilla y amigable para el investigador o el clínico.

En este caso, las imágenes del índice FA de los 25 pacientes incluidos en el estudio III se convirtieron al formato NIFTI y se procesaron con el *software* SPM12 para su análisis (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Reino Unido) implementado en Matlab (Mathworks, Natick, MA, EE. UU.).

e. Normalización

La normalización es especialmente compleja en las imágenes de DTI porque son imágenes que tienen en cuenta la dirección. Para realizar un análisis voxel a voxel, los datos de todos los sujetos incluidos en el análisis deben corresponder con un espacio anatómico estándar. El procedimiento para establecer esta correspondencia se

denomina normalización, y permite la comparación entre sujetos y la presentación de los resultados de un modo convencional.

En esta etapa se realiza una deformación elástica de las imágenes para que se ajusten a un patrón anatómico estandarizado (Gispert et al., 2003). De este modo, se ponen en correspondencia cada una de las regiones cerebrales de cada sujeto con una localización homóloga en el espacio estándar. Mediante la normalización, además de permitir la comparación voxel a voxel de las imágenes, también se facilita la localización de los resultados del análisis a nivel anatómico. El método utilizado es el ajuste al cerebro normalizado del Instituto Neurológico de Montreal (MNI, *Montreal Neurology Institute*). Si el análisis se realiza con sujetos que presenten malformaciones estructurales severas puede afectar directamente al proceso de normalización que resulta más complejo y se convierte en un proceso mucho menos automatizado (Soares et al., 2013).

Un posible método de normalización es utilizar las imágenes b_0 , que son imágenes que reflejan la anatomía en ausencia de los gradientes de la difusión. Estas imágenes son normalizadas respecto a la imagen más parecida disponible entre las imágenes patrón (*templates*), en este caso la imagen EPI (*Echo-planar imaging*), mediante transformaciones lineales. Posteriormente estas transformaciones lineales se aplican a las imágenes de FA (Maestú Unturbe et al., 2007). Esto es lo que se ha realizado con los datos de esta investigación.

f. Suavizado

El suavizado se hace aplicando un filtro a las imágenes ya normalizadas. El filtrado es un proceso por el cual los voxels se promedian con los voxels contiguos, produciendo un suavizado de las imágenes, más o menos pronunciado en función de un parámetro denominado FWHM (*Full Width at Half Maximum*). La FWHM tiene unidades espaciales y mide el grado de suavizado: a mayor FWHM, mayor suavizado. Como guía se suele utilizar la regla de que la FWHM sea, al menos, tres veces mayor que el tamaño de voxel. En la práctica, comúnmente se opta por valores del FWHM del filtro

entre ocho y veinte milímetros, ya que proporcionan buenos resultados. En este caso todos los conjuntos de datos de FA normalizados individualmente se suavizaron con un valor de 8 mm de FWHM. Este proceso aumenta la relación señal ruido (SNR, *Signal Noise Ratio*), ya que elimina las componentes ruidosas de la imagen; reduce las imperfecciones que pueden haber surgido del proceso de normalización; aumenta la potencia estadística, ya que se garantiza que las diferencias entre los sujetos se presentarán en escalas lo suficientemente grandes como para poder ser anatómicamente significativas; y permite asumir la teoría de campos aleatorios ya que se ajustan más al modelo gaussiano (Melero et al., 2013). Una vez suavizadas, las imágenes se encuentran preparadas para ser analizadas estadísticamente, ver Figura 5.4 como resumen del preprocesado de las imágenes con el *software* SPM.

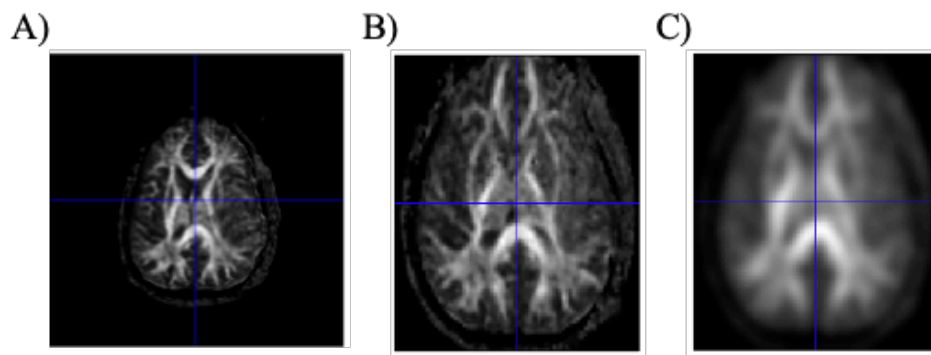


Figura 5.4: Procesado de las imágenes con *software* SPM. A). Imagen de FA inicial de uno de los pacientes del Estudio III. B). Imagen resultado del proceso de normalización del mismo paciente que en el apartado A. C). Imagen resultado del proceso de suavizado del mismo paciente que en el apartado A y B.

g. Análisis basado en voxels

Para el análisis de imágenes de DTI se realizan comparaciones intersujetos. En este caso estas imágenes no recogen datos de cambio intrasujeto, como sí ocurre en las imágenes funcionales. En el *software* SPM los análisis intrasujeto se tratan como análisis de primer nivel y las comparaciones intersujetos como análisis de segundo nivel.

Con el *software* SPM es posible realizar análisis estadísticos comunes, como regresión, prueba t de Student, prueba F de Snedecor, análisis de varianza (ANOVA) incluyendo covariables y permitiendo el modelado de interacciones entre ellas, y también análisis no paramétricos. Todos estos tipos de análisis se enmarcan en el modelo lineal general, que es el que utiliza el *software* SPM para realizar los cálculos matemáticos (Gispert 2003).

El resultado de la aplicación de estos métodos estadísticos da lugar a un conjunto de voxels, si los hubiera, donde los resultados son estadísticamente significativos con un p-valor asociado. Generalmente se emplean p-valores menores de 0,001, aunque es comúnmente aceptado el que este umbral es demasiado estricto y existe mucha literatura que trata de moderarlo a través de diferentes modelos matemáticos. Los resultados se muestran como listados de los valores de los estadísticos asociados a los voxels definidos por sus coordenadas. En este trabajo para identificar la asociación entre la puntuación de cada grupo de ítems de apatía en la escala AES-I y la integridad de la sustancia blanca cerebral, se realizó una correlación lineal entre las puntuaciones de FA y los grupos de ítems (Comportamiento, Emoción, Cognitivo y Otros), así como con la puntuación total de la escala. Se realizó este análisis en cada voxel mediante un modelo de regresión lineal múltiple implementado en el *software* SPM12. Se realizó la prueba t de Student para detectar voxels donde la pendiente de los datos de FA frente a las medidas de apatía, ajustado por regresión lineal, era significativamente diferente de cero, empleando un nivel de significación de 0,001 (Melero et al., 2013; Stuss & Levine, 2002) . Como resultado, se obtuvo un mapa de estadísticos paramétricos de las asociaciones directas e inversas entre las puntuaciones de FA y apatía.

Para la visualización de los resultados y creación de las figuras finales se ha utilizado el software MRICroGL donde se han superpuesto al template denominado *mni152*. Este software permite visualizar cortes en dos dimensiones y representar los datos de las imágenes cerebrales.

Todo este proceso de análisis de la neuroimagen de los pacientes se ha esquematizado en la Figura 5.5.

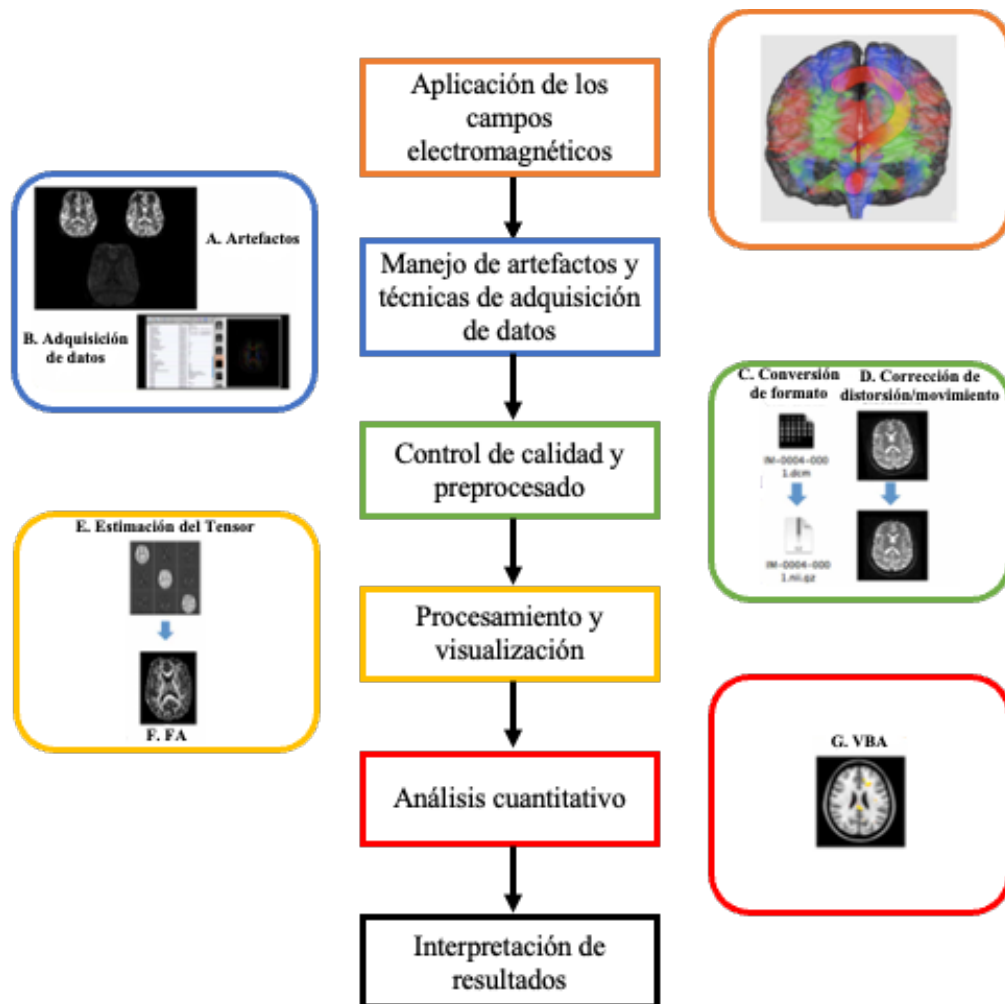


Figura 5.5: Esquema del análisis de datos, basado en la que utiliza Soares et al (2013).

6 Resultados

6.1 Participantes y datos clínicos

A continuación, se muestran los resultados descriptivos de los datos obtenidos en las variables valoradas en este trabajo. Por un lado, las variables sociodemográficas que definen la muestra, edad y sexo, que se describen en la Tabla 6.1. Seguidamente se detallan las puntuaciones en la escala AES-I de apatía desglosadas en cada una de las dimensiones cognitiva, comportamental, emocional y “otros”, así como el total de las puntuaciones de esta escala (ver Tabla 6.2). A continuación, se describen las variables que definen el daño axonal traumático basado en los hallazgos de la RM según la escala de Adams (ver Tabla 6.3). En la Tabla 6.4 se describen las variables asociadas con el daño extracraneal y que frecuentemente acompaña al TCE. Posteriormente, en la Tabla 6.5 se describe la escala GCS en los dos momentos en los que se ha registrado su valor, en la atención pre-hospitalaria y en el momento de la admisión. El dato que ha guiado la selección de los pacientes para este estudio es el GCS en el momento de la admisión, pero teniendo en cuenta cada caso de manera individual. Por ello el rango de la GCS en la admisión tiene un máximo valor de 13 puntos que corresponde con un paciente que tenía un GCS de 9 puntos en la atención pre-hospitalaria y se categorizó como paciente con TCE moderado. En las siguientes tablas (ver Tablas 6.6 y 6.7) se describen los hallazgos de la TC basados en la clasificación de Marshall y se describe la aparición de algunos elementos relevantes para definir el daño cerebral tras un TCE. A continuación, se incluyen las tablas que describen las variables de funcionalidad de los pacientes en dos momentos temporales, al alta hospitalaria y a los 6 meses del TCE (ver Tabla 6.8). Finalmente, se describen las variables temporales que definen los intervalos entre el TCE y la realización de la RM inicial, así como el intervalo entre el TCE y la realización de la escala AES-I (ver Tabla 6.9).

Tabla 6.1: Variables sociodemográficas: edad y sexo.

Variable	Media	Mediana	Desviación Típica	Rango
Edad	41.6	42.5	15.0	[18.0, 75.0]

Variable	Mujeres	Hombres	% Mujeres	% Hombres
Sexo	7	33	17.5	82.5

Tabla 6.2: Puntuación total en la escala AES-I y puntuaciones en cada componente de la escala AES-I.

Puntuaciones en la escala de apatía AES	Media	Mediana	Desviación Típica	Rango
Componente comportamental de las puntuaciones en AES-I	11	11	2.5	[7.0, 15.0]
Componente cognitivo de las puntuaciones en AES-I	17.7	17.5	5.4	[8.0, 30.0]
Componente emocional de las puntuaciones en AES-I	4.1	4.0	1.4	[2.0, 7.0]
Componente denominado "otros" de las puntuaciones en AES-I	6.8	7.0	2.3	[3.0, 12.0]
Total de la puntuación en AES-I.	39.6	39.5	9.9	[21.0, 58.0]

Tabla 6.3: Clasificación según la escala de Adams para caracterizar la lesión axonal traumática (TAI, *Traumatic axonal injury*).

TAI, Traumatic axonal injury	Total	%
No TAI	19	47.5
Tipo I	7	17.5
Tipo II	6	15.0
Tipo III	8	20.0

Tabla 6.4: Variables asociadas al daño extracraneal: Índice ISS, episodios hipóxicos, episodios hipotensivos y lesiones extracraneales.

Lesión Extracraneal	Media	Mediana	Desviación Típica	Rango
Índice ISS	33.7	31.5	10.3	[16.0, 50.0]

Lesión Extracraneal	Si	No	%Si	%No
Episodios hipóxicos	9	31	29.0	71.0
Episodios hipotensivos	9	31	29.0	71.0
Lesiones extracraneales	21	19	52.5	47.5

Tabla 6.5: Puntuación en la escala GCS en el momento de la atención pre-hospitalaria y en el momento de la admisión en el hospital.

GCS (Glasgow Coma Scale)	Media	Mediana	Desviación Típica	Rango
GCS pre-hospitalaria	8.1	8.0	3.3	[3.0, 15.0]
GCS admisión	4.8	3.0	3.0	[3.0, 13.0]

Tabla 6.6: Clasificación de Marshall para categorizar las lesiones encontradas en la TC.

Clasificación de Marshall	Total	%
Tipo I	0	0.0
Tipo II	26	65.0
Tipo III	3	7.5
Tipo IV	11	27.5
Tipo V	0	0.0
Tipo VI	0	0.0

Tabla 6.7: Hallazgos de la TC: hemorragia intraventricular, petequias, contusión, hematoma epidural y hematoma subdural.

Hallazgos de la TC	Si	No	%Si	%No
Hemorragia intraventricular	33	7	82.5	17.5
Hemorragias petequiales	19	21	47.5	52.5
Contusión	18	22	45.0	55.0
Hematoma epidural	11	29	27.5	72.5
Hematoma subdural	19	21	47.5	52.5

Tabla 6.8: Puntuación en la escala GOS en el momento del alta hospitalaria y puntuación en la escala GOSE a los 6 meses del TCE.

Medidas Funcionales	Media	Mediana	Desviación Típica	Rango
GOS al alta	3.3	3.0	0.5	[2.0, 4.0]
GOSE a los 6 meses	5.0	5.0	1.5	[3.0, 8.0]

Tabla 6.9: Intervalo temporal transcurrido entre el TCE y la RM inicial y entre el TCE y el registro de la escala AES-I.

Variable	Media	Mediana	Desviación Típica	Rango
Intervalo TCE -RM (días)	20.3	18	12.67	[4.0, 55.0]
Intervalo TCE - AES-I (meses)	27	26	13.71	[6.0, 54.0]

6.2 Análisis estadístico

Los resultados de los análisis de correlación se presentan en las Tablas 6.10 y 6.11. Las puntuaciones de las dimensiones de la apatía no revelaron una relación significativa con ninguna de las variables clínicas iniciales, excepto con la puntuación de la escala GOS al alta que se asoció con la puntuación en el grupo de ítems denominado “otros” en la escala AES-I. Se objetivaron también asociaciones significativas entre pares de variables clínicas iniciales, como entre la puntuación en la GCS en el momento del ingreso y el índice ISS. Así como entre la puntuación en la GCS en el momento del ingreso con la variable que codifica la existencia de lesión extracraneal (MEI). Entre las variables ISS y MEI también se encontró una fuerte asociación. Este análisis también reveló asociaciones significativas entre las variables clínicas iniciales y las puntuaciones en las escalas de funcionalidad, como la observada entre la puntuación de la escala GOS al alta de la hospitalización y la puntuación de la GCS pre-hospitalaria, y también entre la aparición de episodios de hipotensión y la escala GOSE a los 6 meses tras el TCE.

Tabla 6.10: Coeficientes de correlación de Spearman.

	Cognitive_AES	Behavior_AES	Emotional_AES	Other_AES	Total_AES	TAI	ISS	MEI	Hypotension	Hypoxia	GCS_pre_adm	GCS_adm	TCDB	IVH	Petechia	Contusion	Epidural_H	Subdural_H	GOS_dis	GOSE_6m	GOS_12m	interval,TBI_MR	Age
Cognitive_AES	1,000	0,665	0,530	0,695	0,955	0,165	0,120	0,094	-0,042	0,081	0,025	-0,150	0,262	0,031	0,191	-0,172	0,066	0,061	-0,161	0,083	0,165	0,135	-0,278
Behavior_AES	0,665	1,000	0,386	0,533	0,790	0,276	0,104	-0,009	0,000	0,084	-0,067	-0,092	0,210	0,110	0,258	-0,166	-0,160	0,128	-0,247	0,171	0,161	-0,062	0,065
Emotional_AES	0,530	0,386	1,000	0,555	0,624	0,060	0,007	-0,047	0,067	0,040	0,169	0,008	0,153	0,123	0,114	-0,043	0,000	0,071	-0,147	-0,017	0,223	0,200	-0,141
Other_AES	0,695	0,533	0,555	1,000	0,803	0,261	0,125	0,134	0,029	0,089	-0,155	-0,255	0,203	0,208	0,246	0,011	0,209	0,007	-0,368	0,006	0,055	0,154	-0,339
Total_AES	0,955	0,790	0,624	0,803	1,000	0,208	0,120	0,072	-0,008	0,086	-0,039	-0,169	0,270	0,097	0,239	-0,142	0,049	0,072	-0,265	0,104	0,180	0,117	-0,221
TAI	0,165	0,276	0,060	0,261	0,208	1,000	0,007	0,014	0,169	0,097	-0,141	0,160	0,188	0,088	0,021	-0,270	-0,026	-0,195	-0,233	-0,157	-0,210	0,155	-0,099
ISS	0,120	0,104	0,007	0,125	0,120	0,007	1,000	0,872	0,301	0,335	-0,259	-0,608	-0,202	0,232	0,351	-0,197	-0,020	0,038	-0,327	0,041	0,123	0,358	-0,331
MEI	0,094	-0,009	-0,047	0,134	0,072	0,014	0,872	1,000	0,273	0,153	-0,135	-0,483	-0,351	0,221	0,303	-0,247	0,025	-0,098	-0,194	-0,095	-0,031	0,182	-0,295
Hypotension	-0,042	0,000	0,067	0,029	-0,008	0,169	0,301	0,273	1,000	0,283	-0,172	-0,203	-0,034	0,091	0,207	-0,006	-0,332	-0,033	-0,339	0,344	0,359	0,003	-0,008
Hypoxia	0,081	0,084	0,040	0,089	0,086	0,097	0,335	0,153	0,283	1,000	-0,394	-0,159	-0,167	0,248	0,087	0,114	-0,064	-0,033	-0,339	-0,146	-0,088	0,314	-0,145
GCS_pre_adm	0,025	-0,067	0,169	-0,155	-0,039	-0,141	-0,259	-0,135	-0,172	-0,394	1,000	0,264	-0,021	-0,060	-0,364	0,157	-0,102	0,057	0,590	0,050	0,078	-0,253	0,232
GCS_adm	-0,150	-0,092	0,008	-0,255	-0,169	0,160	-0,608	-0,483	-0,203	-0,159	0,264	1,000	-0,025	-0,374	-0,248	-0,005	0,026	-0,144	0,353	-0,213	-0,283	-0,314	0,198
TCDB	0,262	0,210	0,153	0,203	0,270	0,188	-0,202	-0,351	-0,034	-0,167	-0,021	-0,025	1,000	-0,204	-0,351	0,054	0,260	0,387	0,102	0,098	0,135	0,134	-0,083
IVH	0,031	0,110	0,123	0,208	0,097	0,088	0,232	0,221	0,091	0,248	-0,060	-0,374	-0,204	1,000	0,306	0,020	-0,011	-0,089	-0,106	0,003	0,076	-0,106	0,140
Petechia	0,191	0,258	0,114	0,246	0,239	0,021	0,351	0,303	0,207	0,087	-0,364	-0,248	-0,351	0,306	1,000	-0,156	-0,249	-0,103	-0,378	0,029	0,091	0,039	-0,022
Contusion	-0,172	-0,166	-0,043	0,011	-0,142	-0,270	-0,197	-0,247	-0,006	0,114	0,157	-0,005	0,054	0,020	-0,156	1,000	0,118	0,045	0,215	-0,027	-0,013	0,074	0,268
Epidural_H	0,066	-0,160	0,000	0,209	0,049	-0,026	-0,020	0,025	-0,332	-0,064	-0,102	0,026	0,260	-0,011	-0,249	0,118	1,000	-0,025	0,150	-0,146	-0,025	0,083	-0,320
Subdural_H	0,061	0,128	0,071	0,007	0,072	-0,195	0,038	-0,098	-0,033	-0,033	0,057	-0,144	0,387	-0,089	-0,103	0,045	-0,025	1,000	0,057	0,124	0,167	0,130	0,002
GOS_dis	-0,161	-0,247	-0,147	-0,368	-0,265	-0,233	-0,327	-0,194	-0,339	-0,339	0,590	0,353	0,102	-0,106	-0,378	0,215	0,150	0,057	1,000	-0,214	-0,104	-0,405	0,215
GOSE_6m	0,083	0,171	-0,017	0,006	0,104	-0,157	0,041	-0,095	0,344	-0,146	0,050	-0,213	0,098	0,003	0,029	-0,027	-0,146	0,124	-0,214	1,000	0,859	-0,058	0,248
interval,TBI_MR	0,135	-0,062	0,200	0,154	0,117	0,155	0,358	0,182	0,003	0,314	-0,253	-0,314	0,134	-0,106	0,039	0,074	0,083	0,130	-0,405	-0,058	0,050	1,000	-0,322
Age	-0,278	0,065	-0,141	-0,339	-0,221	-0,099	-0,331	-0,295	-0,008	-0,145	0,232	0,198	-0,083	0,140	-0,022	0,268	-0,320	0,002	0,215	0,248	0,101	-0,322	1,000

Tabla 6.11: p-valor asociado a los coeficientes de correlación de Spearman.

	Cognitive_AES	Behavior_AES	Emotional_AES	Other_AES	Total_AES	TAI	ISS	MEI	Hypotension	Hypoxia	GCS_pre_adm	GCS_adm	TCDB	IVH	Petechia	Contusion	Epidural_H	Subdural_H	GOS_dis	GOSE_6m	GOS_12m	interval,TBI_MR	Age
Cognitive_AES	0,0000	0,0000	0,0004	0,0000	0,0000	0,3094	0,4622	0,5659	0,7987	0,6208	0,8794	0,3543	0,1026	0,8472	0,2367	0,2872	0,6872	0,7089	0,3197	0,6127	0,3076	0,4056	0,0819
Behavior_AES	0,0000	0,0000	0,0138	0,0004	0,0000	0,0844	0,5238	0,9570	1,0000	0,6053	0,6833	0,5703	0,1935	0,4995	0,1087	0,3069	0,3240	0,4325	0,1237	0,2925	0,3222	0,7050	0,6883
Emotional_AES	0,0004	0,0138	0,0000	0,0002	0,0000	0,7146	0,9664	0,7738	0,6822	0,8061	0,2978	0,9625	0,3457	0,4484	0,4839	0,7941	1,0000	0,6611	0,3666	0,9190	0,1673	0,2152	0,3849
Other_AES	0,0000	0,0004	0,0002	0,0000	0,0000	0,1034	0,4415	0,4100	0,8596	0,5838	0,3388	0,1116	0,2099	0,1983	0,1261	0,9462	0,1962	0,9678	0,0194	0,9685	0,7346	0,3422	0,0325
Total_AES	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1976	0,4604	0,6605	0,9620	0,5992	0,8097	0,2971	0,0916	0,5516	0,1379	0,3834	0,7661	0,6605	0,0985	0,5218	0,2671	0,4724	0,1711
TAI	0,3094	0,0844	0,7146	0,1034	0,1976	0,0000	0,9679	0,9322	0,2973	0,5518	0,3872	0,3233	0,2451	0,5881	0,8984	0,0924	0,8739	0,2290	0,1487	0,3328	0,1940	0,3391	0,5438
ISS	0,4622	0,5238	0,9664	0,4415	0,4604	0,9679	0,0000	0,0000	0,0592	0,0345	0,1059	0,0000	0,2105	0,1497	0,0264	0,2227	0,9038	0,8182	0,0393	0,8023	0,4499	0,0233	0,0367
MEI	0,5659	0,9570	0,7738	0,4100	0,6605	0,9322	0,0000	0,0000	0,0886	0,3464	0,4058	0,0016	0,0262	0,1712	0,0571	0,1251	0,8772	0,5485	0,2311	0,5593	0,8488	0,2601	0,0646
Hypotension	0,7987	1,0000	0,6822	0,8596	0,9620	0,2973	0,0592	0,0886	0,0000	0,0766	0,2886	0,2093	0,8351	0,5782	0,2004	0,9706	0,0364	0,8400	0,0326	0,0298	0,0229	0,9873	0,9620
Hypoxia	0,6208	0,6053	0,8061	0,5838	0,5992	0,5518	0,0345	0,3464	0,0766	0,0000	0,0120	0,3266	0,3035	0,1226	0,5938	0,4824	0,6962	0,8400	0,0326	0,3703	0,5903	0,0484	0,3711
GCS_pre_adm	0,8794	0,6833	0,2978	0,3388	0,8097	0,3872	0,1059	0,4058	0,2886	0,0120	0,0000	0,1002	0,8998	0,7124	0,0210	0,3318	0,5297	0,7284	0,0001	0,7592	0,6302	0,1155	0,1506
GCS_adm	0,3543	0,5703	0,9625	0,1116	0,2971	0,3233	0,0000	0,0016	0,2093	0,3266	0,1002	0,0000	0,8769	0,0175	0,1230	0,9744	0,8722	0,3769	0,0254	0,1873	0,0773	0,0485	0,2207
TCDB	0,1026	0,1935	0,3457	0,2099	0,0916	0,2451	0,2105	0,0262	0,8351	0,3035	0,8998	0,8769	0,0000	0,2074	0,0262	0,7386	0,1051	0,0135	0,5318	0,5470	0,4049	0,4091	0,6122
IVH	0,8472	0,4995	0,4484	0,1983	0,5516	0,5881	0,1497	0,1712	0,5782	0,1226	0,7124	0,0175	0,2074	0,0000	0,0545	0,9033	0,9460	0,5853	0,5161	0,9858	0,6412	0,5168	0,3899
Petechia	0,2367	0,1087	0,4839	0,1261	0,1379	0,8984	0,0264	0,0571	0,2004	0,5938	0,0210	0,1230	0,0262	0,0545	0,0000	0,3365	0,1206	0,5281	0,0160	0,8602	0,5759	0,8108	0,8943
Contusion	0,2872	0,3069	0,7941	0,9462	0,3834	0,0924	0,2227	0,1251	0,9706	0,4824	0,3318	0,9744	0,7386	0,9033	0,3365	0,0000	0,4677	0,7814	0,1820	0,8703	0,9346	0,6496	0,0947
Epidural_H	0,6872	0,3240	1,0000	0,1962	0,7661	0,8739	0,9038	0,8772	0,0364	0,6962	0,5297	0,8722	0,1051	0,9460	0,1206	0,4677	0,0000	0,8772	0,3556	0,3688	0,8789	0,6126	0,0439
Subdural_H	0,7089	0,4325	0,6611	0,9678	0,6605	0,2290	0,8182	0,5485	0,8400	0,8400	0,7284	0,3769	0,0135	0,5853	0,5281	0,7814	0,8772	0,0000	0,7286	0,4463	0,3037	0,4231	0,9894
GOS_dis	0,3197	0,1237	0,3666	0,0194	0,0985	0,1487	0,0393	0,2311	0,0326	0,0326	0,0001	0,0254	0,5318	0,5161	0,0160	0,1820	0,3556	0,7286	0,0000	0,1851	0,5250	0,0096	0,1827
GOSE_6m	0,6127	0,2925	0,9190	0,9685	0,5218	0,3328	0,8023	0,5593	0,0298	0,3703	0,7592	0,1873	0,5470	0,9858	0,8602	0,8703	0,3688	0,4463	0,1851	0,0000	0,0000	0,7204	0,1222
interval,TBI_MR	0,4056	0,7050	0,2152	0,3422	0,4724	0,3391	0,0233	0,2601	0,9873	0,0484	0,1155	0,0485	0,4091	0,5168	0,8108	0,6496	0,6126	0,4231	0,0096	0,7204	0,7581	0,0000	0,0430
Age	0,0819	0,6883	0,3849	0,0325	0,1711	0,5438	0,0367	0,0646	0,9620	0,3711	0,1506	0,2207	0,6122	0,3899	0,8943	0,0947	0,0439	0,9894	0,1827	0,1222	0,5356	0,0430	0,0000

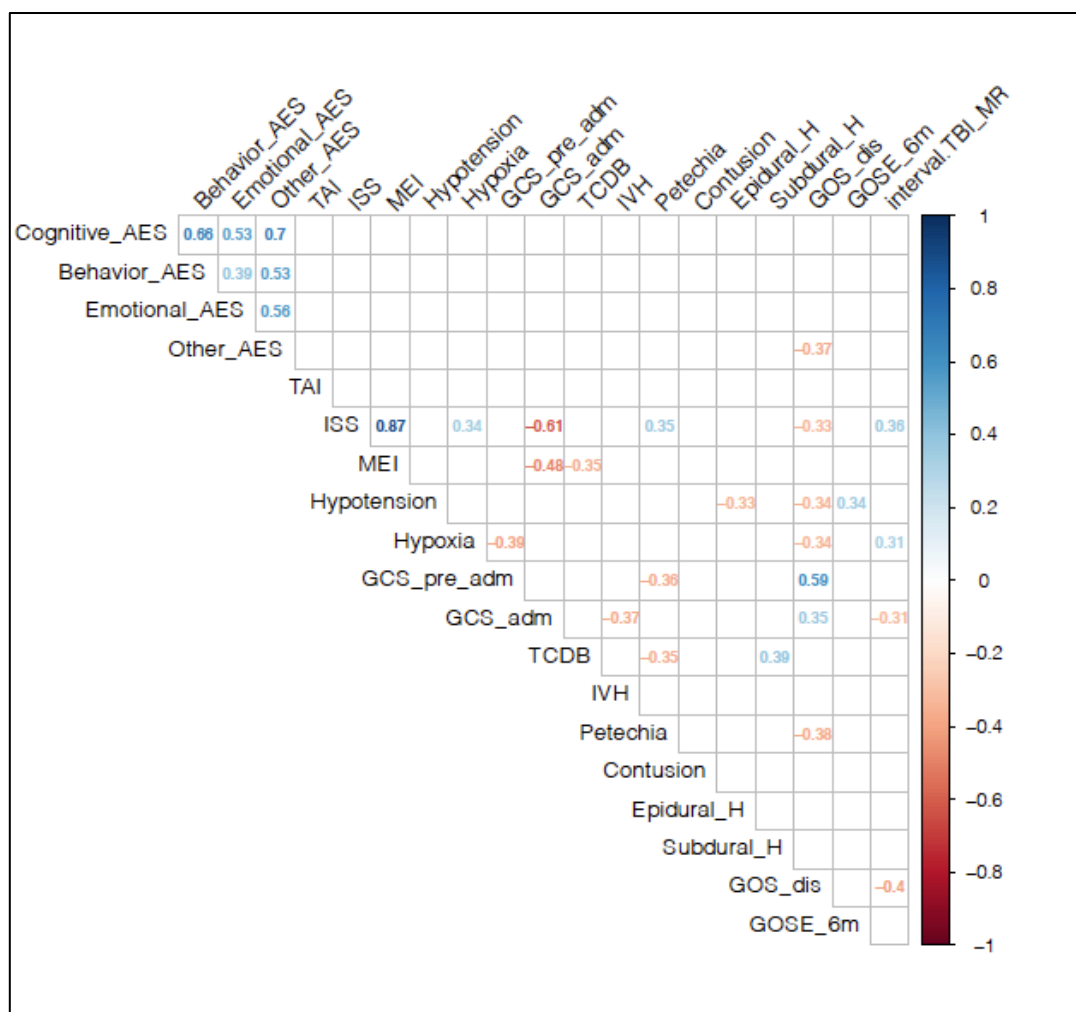


Figura 6.1: Valor de los coeficientes de correlación de Spearman estadísticamente significativos, con un nivel de significación de 0.05. En rojo se representan aquellos coeficientes de correlación negativos y en azul aquellos coeficientes de correlación positivos; representando relaciones inversas y directas, respectivamente, entre pares de variables.

Aunque el análisis de correlación permite probar la relación entre pares de variables, no permite examinar cómo se comportan todas las variables en conjunto. El análisis con BNs proporcionó una estructura de red que refleja el comportamiento de las variables donde la variable asociada con el daño axonal (TAI) tiene un papel central (ver Figura 6.2). Esta variable puede considerarse como un mediador en la relación entre las variables de las puntuaciones de apatía y las variables clínicas registradas en la fase aguda. Además, la variable TAI es dependiente de las variables de apatía, de la

puntuación GOS al alta de la hospitalización y de la escala GCS en el momento del ingreso en el hospital.

Sin embargo, por los tipos de conexiones que aparecen en la red la variable TAI mostró una relación de independencia con otras variables clínicas como la puntuación de GCS en la asistencia pre-hospitalaria, la aparición de petequias o hematoma subdural en la TC, el índice ISS y la presencia de daño extracraneal (MEI). La puntuación GCS al ingreso hospitalario se comporta como un *hub* de la red. Otro resultado reseñable derivado de la estructura de la red obtenida fue que conociendo el valor de la variable TAI y la presencia o ausencia de episodios de hipotensión, el resto de las variables clínicas son independientes de las variables de apatía y de las puntuaciones en las escalas de funcionalidad al alta hospitalaria y a los 6 meses tras el TCE (GOS_dis, GOSE_6m). En el grupo de puntuaciones de apatía en la escala AES-I en cada una de las dimensiones registradas, la puntuación en la dimensión cognitiva es la que conecta el resto de las dimensiones (Emotional-AES, Behavior-AES y Other-AES). La variable correspondiente a la subpuntuación denominadas “otros” (Other-AES) tiene un papel mediador en la relación entre el resto de las puntuaciones de apatía y la variable GOS al alta de la hospitalización. Además, GOS al alta fue dependiente de GCS en el momento de la admisión, pero independiente de la puntuación GOSE a los 6 meses del TCE en esta red. La presencia de signos de contusión y hemorragia intraventricular en la RM inicial fueron dos variables independientes del resto de variables de la red. Finalmente, cabe destacar la aparición de una subred que conecta los signos de hipotensión en la fase aguda y subaguda con la puntuación GOSE a los 6 meses y el hallazgo de hematoma epidural en la TC en la fase aguda del TCE.

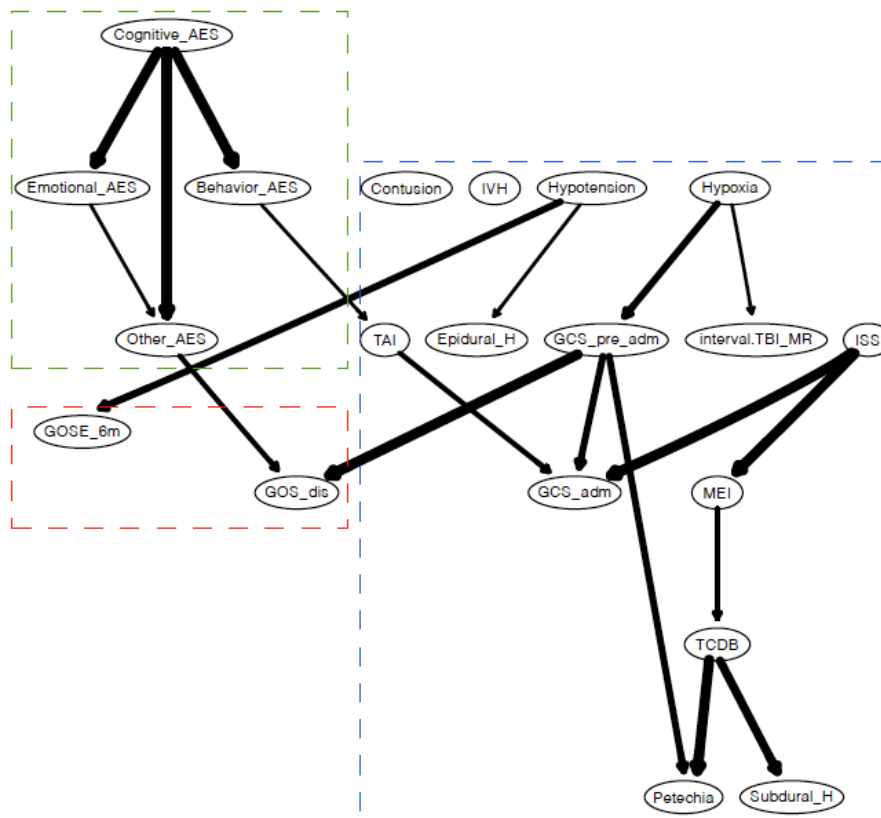


Figura 6.2: Red Bayesiana. En verde se señala al grupo de variables de apatía, en rojo las variables de escalas de funcionalidad y en azul las variables clínicas registradas en la fase aguda del TCE.

6.3 Resultados de neuroimagen

Previamente, para comprobar que la submuestra de los pacientes en los que se desarrolló el estudio de las imágenes cerebrales era semejante al grupo con el que se habían realizado los análisis anteriores, se compararon con una prueba de U Mann-Whitney el grupo de pacientes con imágenes de FA aptas para el análisis con el resto de los pacientes, en puntuaciones de apatía, TAI, índice ISS, puntuaciones de la escala GCS, la escala de Marshall y medidas de funcionalidad GOS y GOSE. No se obtuvieron diferencias significativas entre estos grupos ($p < 0.001$) (ver Tabla 6.12).

Tabla 6.12: U de Mann-Whitney comparando el grupo de pacientes en los que se analizan los datos de neuroimagen con el grupo de los pacientes excluidos de este análisis.

	Cogni- tive_A ES	Beha- vior_ AES	Emotio- nal_ AES	Ot- her_AE S	To- tal_AE S	TAI	ISS	GCS_pr e_adm	GCS_a dm	TCDB	GOS_di s	GOSE_ 6m
U de Whitney	158.50	151.00	130.50	144.50	144.00	141.50	163.00	187.00	105.00	183.00	135.00	133.50
W de Wilcoxon	483.0	476.0	455.5	469.50	469.00	261.50	488.00	307.00	225.00	303.00	255.00	458.50
Z	-0.813	-1.035	-1.641	-1.216	-1.216	-1.373	-0.697	-0.014	-2.774	-0.150	-2.016	-1.539
Sig. asintótica (bilateral)	0.416	0.301	0.101	0.224	0.224	0.170	0.486	0.989	0.006	0.881	0.044	0.124
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	0.422 ^b	0.319 ^b	0.112 ^b	0.233 ^b	0.233 ^b	0.201 ^b	0.507 ^b	1.000 ^b	0.021 ^b	0.912 ^b	0.148 ^b	0.133 ^b

a. Variable de agrupación: grupo

b. No corregido para empates.

Tras realizar esta comprobación se describen los resultados más destacables del análisis de neuroimagen. Por un lado, los relativos a la puntuación total en la escala AES-I, y por otro los resultados de cada una de las dimensiones obtenidas a partir de los datos de esta escala de apatía, ver Figuras 6.3 y 6.4.

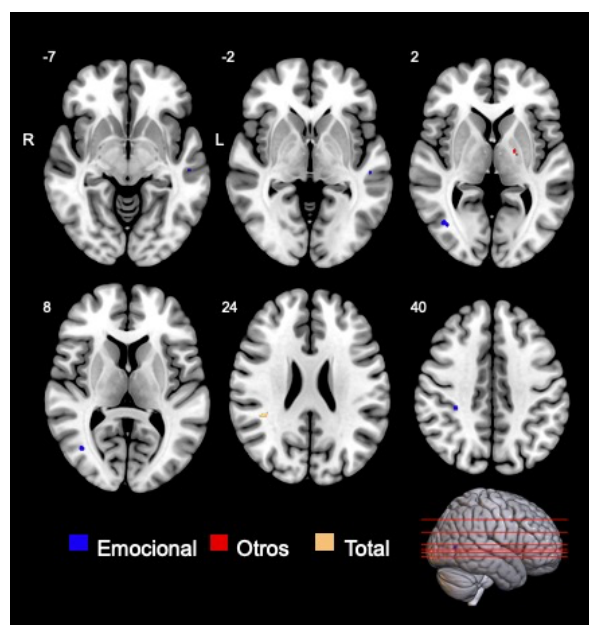


Figura 6.3: Áreas anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I, con la dimensión emocional y con el clúster de ítems denominado “otros”.

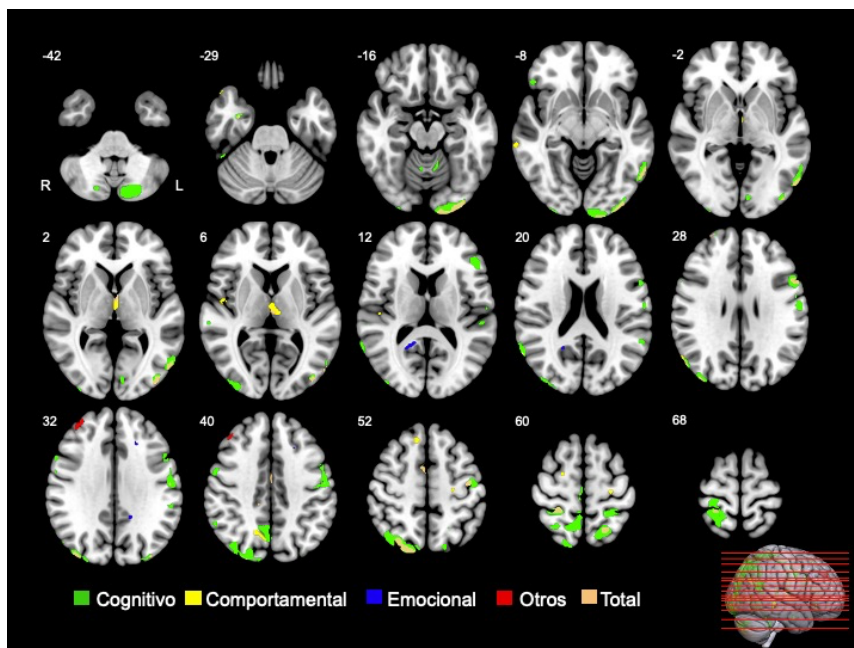


Figura 6.4: Áreas anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I, con la dimensión emocional, cognitiva y comportamental, y con el clúster de ítems denominado “otros”.

6.3.1 Puntuación total de apatía en AES

A partir del análisis de las imágenes de DTI se objetiva una reducción en el índice FA en el SLF derecho en aquellos pacientes con más síntomas de apatía a largo plazo reportados (Total-AES-I). También hubo una relación directa entre la puntuación total de apatía y los valores de FA en áreas corticales generalizadas de la circunvolución occipital media bilateral, el lóbulo parietal y la circunvolución precentral, la circunvolución occipital inferior izquierda y regiones subcorticales como el hipocampo derecho y el tálamo izquierdo, ver Tablas 6.13 y 6.14.

Tabla 6.13: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
7	3.69	38	-38	24	Fascículo longitudinal superior
2	3.51	-28	-4	18	Brazo posterior de la capsula interna / Fascículo longitudinal superior

Tabla 6.14: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación total de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
395	4.97	-32	-96	-12	Giro occipital medio
	4.10	-16	-104	-12	Giro occipital medio
371	4.84	18	-82	48	Lóbulo parietal superior
	4.33	34	-86	34	Giro occipital medio
	4.29	28	-70	50	Lóbulo parietal superior
93	4.73	24	-38	62	Sustancia blanca de giro precentral
88	4.62	32	-100	-8	Giro occipital medio
85	4.32	-54	-70	0	Giro occipital inferior
	3.77	-58	-58	-8	Giro temporal inferior
	3.64	-52	-76	8	Giro occipital inferior
97	4.19	2	2	50	Giro cingulado
	3.88	0	-6	46	Giro cingulado
11	4.12	42	-36	-38	Hemisferio cerebeloso
23	4.01	10	-62	44	Precuneus
13	3.99	32	-6	-28	Hipocampo
16	3.99	-22	-58	60	Lóbulo parietal superior
35	3.97	-40	-86	2	Giro occipital medio o lateral
29	3.94	-54	12	26	Sustancia blanca de giro postcentral
44	3.91	58	-64	22	Giro angular
14	3.90	-34	-84	34	Giro occipital medio o lateral
18	3.88	0	-2	0	Núcleos de la lámina medular interna (thalamus)
18	3.82	-40	-14	52	Giro postcentral
25	3.81	-52	-12	36	Giro precentral
	3.71	-44	-16	38	Giro precentral
16	3.79	-2	-18	6	Núcleos de la lámina medular interna (thalamus)/ núcleos talámicos dorsomediales

6.3.2 Subcomponentes de la apatía

Las dimensiones cognitiva y comportamental de la escala AES-I no mostraron ninguna correlación inversa estadísticamente significativa con los valores de FA. Sin embargo,

ambas dimensiones correlacionaron de manera directa con el índice de FA en algunas regiones. Estas relaciones directas entre la dimensión cognitiva y el índice FA se observaron en el lóbulo parietal superior en ambos hemisferios, en la circunvolución frontal superior derecha, en la circunvolución angular de ambos hemisferios, en el cuneus izquierdo y en el precuneus derecho, en las regiones occipitotemporales inferiores del hemisferio izquierdo predominantemente, en la circunvolución precentral y poscentral de ambos hemisferios y en la amígdala derecha (ver Tabla 6.15). Respecto a la dimensión comportamental de la apatía, las puntuaciones en esta subescala mostraron una correlación estadísticamente significativa con el índice FA en regiones corticales derechas como el precuneus, el giro angular, el giro frontal superior y el giro temporal medio. En cambio, en el hemisferio izquierdo se encontraron relaciones significativas únicamente en la circunvolución precentral y el tálamo (ver Tabla 6.16).

Tabla 6.15: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente cognitivo de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
2097	6.43	18	-80	50	Lóbulo parietal superior
	5.42	24	-40	62	Sustancia blanca de giro postcentral
	5.06	28	-70	50	Lóbulo parietal superior
688	6.01	-24	-94	-20	Cuarto giro occipital (parte del giro fusiforme)
	4.32	-40	-84	2	Giro occipital lateral
112	5.08	-20	-58	60	Sustancia blanca de lóbulo parietal superior
96	5.06	-44	32	10	Sustancia blanca de giro frontal inferior
142	4.96	-52	12	26	Sustancia blanca de giro postcentral
82	4.75	-22	-44	62	Sustancia blanca de lóbulo parietal superior
397	4.73	-52	-12	38	Giro postcentral
	4.60	-42	-14	52	Giro postcentral
	4.46	-44	-16	38	Giro precentral
213	4.71	-54	-68	0	Giro occipital inferior
	4.22	-58	-56	-8	Giro temporal inferior
	4.13	-54	-64	-8	Giro occipital inferior
67	4.61	40	-36	-36	Hemisferio cerebeloso
	3.98	48	-44	-28	Hemisferio cerebeloso
281	4.58	8	-64	46	Precuneus
	4.41	2	-58	38	Precuneus
84	4.58	0	-24	56	Sustancia blanca de giro precentral
	3.65	0	-10	56	Giro frontal superior
245	4.51	-10	-78	-42	Hemisferio cerebeloso
41	4.48	30	-4	-26	Amígdala
13	4.27	60	-30	8	Giro temporal superior
23	4.25	-8	-84	0	Cuneus
39	4.24	-32	-84	34	Giro occipital medio

166	4.20	62	-52	22	Giro angular
	3.82	64	-52	14	Giro temporal medio
	3.82	52	-70	28	Giro occipital medio
39	4.07	-54	-30	14	Planum temporale
37	4.06	8	-72	-32	Hemisferio cerebeloso
14	4.04	50	28	-8	Giro frontal inferior
21	4.01	6	-56	-14	Hemisferio cerebeloso
35	3.90	54	-2	40	Giro frontal superior
22	3.90	-36	-68	44	Sustancia blanca de giro angular
52	3.87	-18	-80	46	Lóbulo parietal superior
15	3.79	-56	-46	20	Sustancia blanca de giro temporal
20	3.76	-10	-52	-16	Hemisferio cerebeloso
	3.68	-10	-44	-18	Hemisferio cerebeloso
20	3.69	58	12	32	Giro precentral
14	3.65	54	-52	40	Giro angular
10	3.64	-32	-70	-34	Hemisferio cerebeloso
12	3.62	18	-74	-42	Hemisferio cerebeloso

Tabla 6.16: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente comportamental de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
86	4.87	12	-64	44	Sustancia blanca de precuneus
30	4.48	-26	-20	58	Sustancia blanca de giro precentral
59	4.44	32	-100	-16	Sin etiqueta / Giro occipital lateral
36	4.41	-62	30	52	Sin etiqueta
	3.62	-60	22	56	Sin etiqueta
16	4.37	46	-8	6	Giro insular
76	4.36	-6	-18	8	Núcleos de la lámina medular interna (thalamus)/ núcleos talámicos dorsomediales
	4.10	0	-12	4	Núcleos de la lámina medular interna (thalamus)/ núcleos talámicos dorsomediales
60	4.21	56	-66	26	Giro angular
89	4.21	32	-68	48	Sustancia blanca de giro angular
13	3.87	10	30	52	Giro frontal superior
10	3.85	50	-18	10	Giro temporal transversal
24	3.78	72	52	10	Sin etiqueta
	3.51	72	44	16	Sin etiqueta
25	3.74	66	-32	-8	Giro temporal medio

La dimensión emocional de la apatía objetivada mediante el subcomponente así denominado y el grupo de ítems llamado “otros” han mostrado valores positivos y negativos en el coeficiente de correlación con el índice FA que han resultado estadísticamente significativos. En primer lugar, se encontraron correlaciones inversas significativas de

los valores de FA y la puntuación en la dimensión emocional de la apatía en el ILF derecho, en el SLF derecho y en la sustancia blanca del giro temporal medio izquierdo (ver Tabla 6.17). En el grupo de ítems denominado “otros” se encontró una correlación inversa significativa con los valores de FA en el brazo posterior de la cápsula interna izquierda (ver Tabla 6.18). En cuanto a las relaciones directas, para la dimensión emocional resultaron relevantes las áreas de sustancia blanca del giro cingulado derecho y del giro frontal medio izquierdo (ver Tabla 6.19). Para el conjunto de ítems “otros”, las áreas cuya relación directa con el índice FA resultó significativa fueron la circunvolución frontal media derecha, la circunvolución del cíngulo derecha y la circunvolución occipital media izquierda (ver Tabla 6.20).

Tabla 6.17: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación del componente emocional de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
24	4.21	40	-66	6	Giro occipital lateral / Fascículo longitudinal inferior
27	4.14	-18	4	-48	Giro fusiforme/sin etiqueta
51	4.02	-26	-6	-50	Giro fusiforme/ sin etiqueta
12	3.96	-50	-24	-4	Sustancia blanca del giro temporal medio
4	3.83	-38	-38	-26	Hemisferio cerebeloso
6	3.72	30	-34	40	Fascículo longitudinal superior
2	3.55	-8	-18	-44	Pedúnculo cerebeloso
1	3.52	-30	-10	14	Capsula externa / claustrum
1	3.49	46	34	-22	sin etiqueta

Tabla 6.18: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación inversa estadísticamente significativa con la puntuación del componente “otros” de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
25	4.30	8	-12	-38	Pedúnculo cerebeloso
8	3.72	-18	-6	4	Brazo posterior de la capsula interna
2	3.70	28	-30	18	Parte retrolenticular de la capsula interna
1	3.51	-4	-10	-34	Pedúnculo cerebeloso

Tabla 6.19: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente emocional de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
54	4.21	18	-52	16	Sustancia blanca de giro cingulado
16	4.15	-22	24	36	Sustancia blanca de giro frontal medio

Tabla 6.20: Datos sobre regiones anatómicas donde el índice FA muestra una correlación directa estadísticamente significativa con la puntuación del componente “otros” de la escala AES-I.

Tamaño clúster	T	x	y	z {mm}	Etiqueta anatómica
80	4.47	34	44	34	Giro frontal medio
	3.88	40	36	38	Giro frontal medio
26	3.80	2	0	46	Giro cingulado
	3.58	-28	-102	-4	Giro occipital medio

7 Discusión

La apatía es un síntoma multidimensional presente en diversas patologías neurológicas y psiquiátricas como la EA, EP, ELA, infección por VIH, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, los accidentes cerebrovasculares o el traumatismo craneoencefálico (Marin, 1991; Oddy et al., 2009). Su presentación clínica no es fácil de distinguir respecto a otras entidades nosológicas, siendo difícil el proceso de diagnóstico diferencial en torno a la apatía. Sin embargo, es bien conocida la asociación entre la aparición de sintomatología apática y un peor pronóstico de los pacientes (Robert et al., 2018). El mal pronóstico asociado a la apatía posiblemente refleje tanto una alteración del sustrato cerebral de los pacientes, como también la influencia negativa que esta manifestación conductual tiene con el entorno cercano del paciente, interfiriendo en el proceso rehabilitador y en las relaciones sociales, suponiendo un gran obstáculo para la adherencia a los tratamientos (Arnould et al., 2015; Stanton et al., 2013).

Desde hace un tiempo, en el ámbito neurocientífico, una de las cuestiones más planteadas es el estudio sobre la relación entre las manifestaciones comportamentales del ser humano y el sustrato neuroanatómico implicado y responsable de este comportamiento (Brown & Pluck, 2000). En el caso de la apatía, como en muchas otras realidades comportamentales complejas, las estructuras neuroanatómicas que se relaciona con esta manifestación clínica no han podido ser descritas en toda su extensión y complejidad. Frecuentemente se han identificado las regiones frontales cerebrales como las áreas más relacionadas con la apatía tras su lesión (Le Heron et al., 2018).

Plantear que una estructura anatómica aislada se vincula con un único comportamiento o proceso mental es una perspectiva desactualizada. Sin embargo, a la hora de estudiar la asociación entre cerebro y conducta se intenta relacionar estructuras anatómicas con procesos mentales, no siendo esto un fin en sí mismo, sino que forma parte de un objetivo general que pretende conocer el funcionamiento del cerebro en relación con las

manifestaciones comportamentales. Por ello tiene sentido por un lado desmenuzar síndromes complejos en subcomponentes y también plantear que la anatomía subyacente debe ser un circuito y no tanto un área concreta.

Esta metodología basada en la relación de un comportamiento alterado con la lesión de áreas cerebrales se realiza en pacientes que presentan alguna patología, donde es fácil observar un comportamiento que se aleja del comportamiento “normal”. Es conocido como método lesional, siendo la perspectiva metodológica utilizada en esta investigación. Cabe destacar que también existe una extensa investigación científica sobre el funcionamiento mental y el envejecimiento en sujetos sanos. Sin embargo, la exploración de las alteraciones cerebrales de pacientes que sufren alguna patología entre cuya sintomatología se encuentra la apatía ha sido la manera en la que habitualmente se ha abordado el estudio de la apatía y sus bases neuroanatómicas (Kos et al., 2016; Stuss et al., 2005).

El TCE es una patología que conlleva una alteración del comportamiento tras la lesión repentina del cerebro. Esta patología se ha asociado comúnmente con alteraciones en la estructura de personalidad de los pacientes que lo padecen. Una de las manifestaciones comunes de este tipo de alteraciones es precisamente la apatía, además su presencia se asocia con un mal pronóstico.

La apatía, no solo en los pacientes con un TCE, supone un rasgo que la mayoría de los profesionales asocian con un difícil manejo del paciente, y también se relaciona con una elevada probabilidad de desarrollar estrés en el entorno social más cercano (Njomboro & Deb, 2014; van Reekum et al., 2016).

Una de las lesiones estructurales del tejido cerebral más características del TCE es la LAT (Johnson et al., 2013), que consiste en una lesión en la sustancia blanca cerebral ocasionada por las fuerzas a las que está sometido el cerebro cuando sufre el traumatismo y que ocasiona una alteración en la sustancia blanca de manera generalizada. La sustancia blanca cerebral es la porción de la arquitectura neuronal cuya función principal es conectiva, estableciendo así redes neuronales a través de la conexión de los

cuerpos neuronales de áreas cerebrales concretas.

El estudio de la sustancia blanca cerebral en asociación con procesos mentales en diferentes patologías permite ahondar sobre las características en la estructura de conexiones que sustentan estos procesos. Siendo, de esta manera, el objetivo final la detección de disfunción en un mecanismo a nivel de sistema que puedan compartir diferentes condiciones patológicas y que permita identificar las alteraciones anatómicas que subyacen a una manifestación clínica concreta. Por lo tanto, en este caso el TCE es únicamente el contexto patológico donde se desarrolla la investigación.

Con el desarrollo de esta investigación se pretende en profundizar en el estudio de la apatía, en el contexto del TCE, planteando su posible asociación con variables clínicas, y con el sustrato neuroanatómico estructural dañado en estos pacientes. El objetivo consiste en determinar las asociaciones entre variables recogidas y accesibles en el protocolo clínico habitual en la fase aguda / subaguda y la apatía registrada en la fase crónica, poniendo de manifiesto el papel que tiene la integridad de la sustancia blanca cerebral, registrada en pruebas de neuroimagen estructural iniciales, en relación con la sintomatología apática.

En los siguientes apartados se discuten los resultados obtenidos en cada uno de los estudios que componen este trabajo de investigación asociado a los objetivos planteados inicialmente.

7.1 Estudio I

El primer análisis que se realiza en el Estudio I pone de manifiesto que con una perspectiva dos a dos en la exploración de las asociaciones entre las variables no se observan relaciones relevantes entre las variables que reflejan la apatía y las variables clínicas que habitualmente se registran en las fases aguda y subaguda, y que caracterizan al paciente con un TCE moderado o grave (Objetivo 1).

La única relación significativa es la que se establece entre la escala de funcionalidad GOS cumplimentada en el momento en el que el paciente se va de alta del hospital y

el clúster de ítems de la escala de apatía AES-I que se ha denominado “otros”. Estos ítems solicitan información sobre procesos motivacionales y capacidad de introspección. Esta relación se puede explicar en base a que la escala GOS al alta del periodo de hospitalización define el estado funcional del paciente en ese momento, reflejando las consecuencias del TCE, y las manifestaciones apáticas se objetivan en los pacientes que muestran un peor rendimiento en escalas de funcionalidad, debido también a su gravedad y a una mayor afectación. De hecho, la puntuación de la escala GOS también muestra una elevada correlación bivalente con otras variables clínicas que denotan mayor afectación y gravedad como son el índice ISS, la presencia de hipotensión, de hipoxia, de petequias en la imagen cerebral y la escala GCS en la atención pre-hospitalaria y al ingreso. Estos resultados también ponen de manifiesto la relevancia de la escala GOS a la hora de integrar información sobre la gravedad del paciente, así como que la funcionalidad se encuentra estrechamente relacionada con diferentes factores de gravedad del TCE.

Sin embargo, no hay asociaciones entre las puntuaciones de apatía en la escala AES y el resto de las variables incluidas en el Estudio I. La Figura 8.1 que integra el valor de la correlación y su nivel de significación, muestra una estructura llamativa donde se observa una fuerte asociación entre las puntuaciones de apatía y una fuerte asociación entre las variables clínicas no evidenciándose relaciones dos a dos entre ambos grupos de variables.

Por tanto, tras este análisis se concluye que las variables habitualmente registradas durante las fases iniciales del TCE en pacientes moderados y graves no se asocian, mediante una correlación dos a dos, con el desarrollo de apatía a largo plazo del TCE. En consecuencia, los presentes resultados sugieren que no hay ningún perfil inicial de TCE que pueda ayudar a los clínicos a seleccionar un grupo potencial de pacientes que puedan ser susceptibles de sufrir apatía en la fase crónica del TCE. Estos datos reflejan la actual situación de la intervención en esta patología siendo muy complejo el pronóstico detallado de la evolución de los pacientes, repercutiendo directamente en la falta de integración entre los diferentes tratamientos e intervenciones que se ofrecen a los pacientes con un TCE.

En el Estudio I también se planteó como objetivo determinar la asociación entre las diferentes dimensiones de la apatía. El análisis de correlación refleja una fuerte asociación entre todas las puntuaciones de apatía en la escala AES-I, mostrando valores estadísticamente significativos para todas las relaciones entre las distintas dimensiones de la apatía dos a dos (Objetivo 2). Atendiendo a las tres dimensiones teóricas de la apatía descritas habitualmente en la literatura (cognitiva, emocional y comportamental) (Brown & Pluck, 2000; Njomboro & Deb, 2014), cabe señalar que la relación entre la dimensión cognitiva y la comportamental muestra una asociación más fuerte que la que muestra cada una de ellas con la dimensión emocional. Estos datos pueden estar relacionados con el cuestionario que se ha utilizado, el AES-I, que debe ser cumplimentado por un observador externo al paciente. En este tipo de registro la esfera emocional de los pacientes será más compleja de reportar e interpretar por los cuidadores, menos accesible posiblemente, que la esfera cognitiva y comportamental (Marin, 1990; Marin et al., 1991).

Finalmente, en el Estudio I también se planteó determinar la asociación entre variables clínicas habitualmente registradas en la fase inicial del TCE (Objetivo 3). La variable definida por los valores de la escala GOS al alta del periodo de hospitalización es la que muestra más relaciones dos a dos con otras variables clínicas iniciales, como ya se ha descrito anteriormente. También cabe señalar la fuerte asociación entre variables que representan escalas que aglutinan, de una u otra forma, la gravedad del TCE como son la GCS y el índice ISS corroborando su relevancia y robustez para clasificar al paciente siendo índices sencillos y consistentes. Su función es la de clasificar la patología del paciente, pero carecen de sensibilidad para determinar cuestiones más complejas como el desarrollo de sintomatología apática en la fase crónica del TCE, siendo éste un objetivo actualmente inconcluso con los instrumentos y variables que se registran y manejan en la fase aguda y subaguda del TCE.

7.2 Estudio II

Con el objetivo general de continuar profundizando en el Estudio de las asociaciones entre las variables de Estudio I se desarrolla el Estudio II incluyendo una nueva metodología en el análisis de los datos. Se recurre al uso de las RBs para estudiar el

comportamiento de asociación de las variables en su conjunto y observar el papel de la variable TAI. Este análisis multivariante, mediante un modelo gráfico probabilístico, ofrece una estructura del comportamiento de las variables en forma de red. Este marco metodológico, cada vez más utilizado en el campo de la salud (McNally et al., 2017; Toyinbo et al., 2017; Zador et al., 2016), permite visualizar el comportamiento de las variables pudiendo añadir información relevante.

En la red resultante todas las variables se encuentran relacionadas menos las variables *Contusion* y *IVH* que se localizan fuera de la red principal, siendo variables independientes, sin relaciones de dependencia, respecto al resto. Estas variables son ambas resultado de la codificación de los hallazgos de las dos primeras pruebas de imagen que se realizan a los pacientes. En este caso parece que la aparición de petequias (*Petechia*), la aparición de hematoma subdural (*Subdural_H*) y de hematoma epidural (*Epidural_H*) son hallazgos más relacionados con el resto de las variables que las contusiones (*Contusion*) o la hemorragia intraventricular (*IVH*), no siendo así en las clasificaciones habituales de los hallazgos patológicos de la TC como las clasificaciones de Marshall y Rotterdam (Maas et al., 2005; Marshall et al., 1992) (ver Anexo)(Objetivo 4).

Uno de los objetivos del Estudio II consiste en analizar si en la red obtenida se muestra la estructura de grupo preconcebida, compuesta por variables clínicas iniciales y variables de la escala de apatía AES-I (Objetivo 5). En este caso la estructura de la red resultante permite diferenciar claramente tres grupos de variables. Por un lado, las variables clínicas iniciales, por otro lado, las dimensiones de apatía y un tercer grupo que se puede denominar variables de funcionalidad y en el que se incluyen la escala GOS al alta de la hospitalización (*GOS_dis*) y la escala GOSE a los 6 meses tras el TCE (*GOSE_6m*). La red obtenida a partir de los datos mantiene la estructura de grupos de variables que se plantea en el estudio desde un punto de vista teórico, reforzando el planteamiento de organización de los datos. En el grupo de variables clínicas cabe destacar el papel central que tiene la variable correspondiente con la escala GCS en el momento de la admisión en el hospital (*GCS_adm*), reflejando la importancia y la capacidad de síntesis de esta escala para reflejar la gravedad del TCE. En el caso del

grupo de variables correspondiente con las dimensiones de apatía, los resultados reflejan por un lado, la importancia de factorizar medidas de apatía para explorar este concepto en profundidad, ya que es interesante analizar la estructura que tienen estas variables dentro del grupo (Bortolon et al., 2018; Mulin et al., 2011; Stanton et al., 2013). Pero también, los resultados muestran cómo la relación entre todas las dimensiones de la apatía no deben abordarse de forma aislada para estudiar este síndrome, ya que es evidente que se comportan como un todo en el conjunto de los datos (Le Heron et al., 2019). Por lo tanto, los datos sostienen la idea de que la apatía es una entidad multidimensional, pero sin poder ser explicada sin la integración de todas ellas.

Siguiendo la línea de trabajo que plantea esta investigación donde el objetivo general es la asociación entre anatomía y manifestaciones comportamentales, el tercer objetivo que se plantea en el Estudio II es la determinación del papel que tiene la variable asociada al daño axonal traumático (*TAI*) codificada a través de los hallazgos en las imágenes de RM en la fase aguda y subaguda del TCE (Adams et al., 1989) con relación al resto de variables (Objetivo 6). Respecto al comportamiento de las variables en la red, uno de los hallazgos más relevantes es el papel central que tiene la variable *TAI* en el conjunto de variables, siendo el conector entre el grupo de variables clínicas y el grupo de dimensiones de la apatía. Este resultado pone de manifiesto una relación ya conocida, la relevancia de la integridad de la sustancia blanca en relación a los resultados en el TCE (Hanks et al., 2019). Concretamente en este estudio resalta la relevancia de la integridad de la sustancia blanca en fases aguda y subaguda con relación al desarrollo de sintomatología apática en la fase crónica del TCE. Este estudio añade el resultado del papel relevante de la integridad de la sustancia blanca cerebral respecto a otras variables clínicas iniciales en relación con el funcionamiento del paciente en la fase crónica como se puede observar en los resultados del análisis mediante BNs.

Esta separación del AES-I en grupos de ítems permite identificar que la puntuación correspondiente a la dimensión conductual (*Behavior-AES-I*) actúa como conector entre las medidas de apatía y las variables clínicas iniciales. Este dato puede ser explicado debido a que las manifestaciones conductuales de la apatía en la fase crónica, más que

otras dimensiones de la apatía, tienen una mayor dependencia del mal estado clínico inicial que otros grupos de ítems de la AES-I. Además, el componente conductual de la apatía es el que resulta más fácil de apreciar por un informante externo. Este componente posiblemente tenga más importancia que los demás, entre otras cosas, porque el AES-I se basa en la observación directa del comportamiento del paciente en su contexto familiar (Marin et al., 1991). Quizá este resultado en relación con la estructura de los datos también pueda interpretarse como una menor atención dedicada a las dimensiones emocionales y cognitivas de los pacientes con apatía por parte de sus familiares o cuidadores.

Explorando con profundidad la literatura científica se puede afirmar que con este trabajo se asocia por primera vez diferentes dimensiones de apatía con la integridad de la sustancia blanca en el TCE.

7.3 Estudio III

Dada la relevancia del estado de la sustancia blanca cerebral en relación con el desarrollo de la apatía que se concluye del Estudio II, se plantea la realización del Estudio III, que implica el desarrollo de un análisis de las imágenes de DTI registradas inicialmente en los pacientes con TCE moderado y grave y su asociación con las puntuaciones de apatía en fase crónica. Actualmente, se ha comprobado que la alteración de la integridad de la sustancia blanca cerebral se asocia con alteraciones cognitivas relevantes en el TCE como alteraciones en la memoria de trabajo, en la velocidad de procesamiento o en el funcionamiento ejecutivo (Farbota et al., 2012; Hayes et al., 2016; Laitinen et al., 2015; Lin et al., 2014; Lipton et al., 2012; Sidaros et al., 2008; Jie Zhang et al., 2019).

Los resultados de este análisis permiten establecer áreas anatómicas cuya variación en el índice del DTI FA correlaciona significativamente con las variaciones en las puntuaciones de apatía en la escala AES-I. Por lo tanto, permite afirmar que son áreas donde los cambios de FA, por un aumento o por una disminución, se vinculan con puntuaciones elevadas en AES-I que indican un mayor número e intensidad de esta sintomatología. De esta manera se puede asociar la integridad de la sustancia blanca y

la apatía.

Se han obtenido resultados significativos que muestran correlaciones negativas en dos tractos de asociación, el SLF y el ILF, y en un tracto de proyección, la cápsula interna. La correlación negativa indica que un aumento de las puntuaciones en la escala de apatía se asocia con un decremento en la FA. El decremento en la FA como se ha explicado en la introducción es un marcador establecido que refleja daño estructural del axón (Farbota et al., 2012; Hayes et al., 2016; Laitinen et al., 2015; Le Heron et al., 2019; Lin et al., 2014; Lipton et al., 2012; Sidaros et al., 2008) .

El SLF correlaciona negativamente con las puntuaciones del subgrupo de ítems de emoción (*Emotion-AES-I*) y con la puntuación total del AES-I (*Total-AES-I*). Esta asociación permite relacionar este tracto con el componente motor de la apatía según el modelo de Le Heron, tal y como se ha descrito en la parte teórica en el Capítulo 2, dedicado a la apatía (Le Heron et al., 2019). Anatómicamente el SLF conecta regiones parietales con regiones del área motora suplementaria (AMS), estando muy relacionado con los mecanismos que permiten iniciar actividades motoras (Stuss et al., 2005; Tumati et al., 2019). También es conocida la asociación de las regiones del AMS en procesos como la organización, la activación mental y el inicio de la respuesta como señalan Stuss, Alexander Shallice et al 2005 (Stuss et al., 2005) en su clásico estudio sobre componentes atencionales con relación a estructuras frontales. Estos aspectos que relejan la iniciación de una respuesta tienen una clara relación con la apatía. Para su diagnóstico el criterio A de los recientes criterios de Robert et al. 2018 (Robert et al., 2018) explicita la necesidad de la presencia de una disminución cuantitativa de la actividad dirigida a objetivos para su diagnóstico.

Las regiones conectadas por el SLF son áreas de asociación importantes en los procesos de integración, concretamente de información procedente del contexto externo del sujeto y de información que configura su mundo interno. La integración de ambas realidades tiene una importante repercusión en la forma de comportarse y de actuar de la persona. Las personas que presentan una alteración en este procesamiento integrativo suelen ser pacientes con diferentes patologías que se integran dentro de los

diagnósticos psiquiátricos y neurológicos. En varios trastornos psiquiátricos y neurológicos (EA, EP, demencia frontotemporal, ictus, enfermedad de Huntington y en la esquizofrenia) se asocia la lesión o afectación del SLF con rasgos apáticos (Tumati et al., 2019).

Una alteración en la conectividad entre las regiones frontales y las regiones parietales puede alterar la red neuronal asociada con los procesos de atención espacial. Esta es una red atencional frecuentemente identificada e implicada en procesos mentales complejos. Es una de las estructuras cuya alteración pone de manifiesto que las lesiones en el hemisferio derecho pueden tener una importante repercusión en funcionamiento del paciente. Concretamente su lesión puede afectar a los procesos necesarios para establecer y estructurar los pasos necesarios en el logro de un comportamiento exitoso dirigido a un objetivo (Brown & Pluck, 2000; Stuss et al., 2005)

En segundo lugar, una reducción de FA en ILF también se asoció con niveles más altos de manifestaciones apáticas en el grupo de ítems de la dimensión emocional de la AES-I (*Emotion-AES-I*). El ILF constituye un importante tracto de asociación en la vía de procesamiento de información visual situada en regiones ventrales, por lo que habitualmente se ha relacionado con los procesos perceptivos. Estos procesos de percepción constituyen el primer paso necesario para constituir un comportamiento dirigido a metas tal y como se describe en los modelos teóricos (ver Figura 3.1) (Brown & Pluck, 2000). Este tracto está compuesto por diferentes secciones, la sección inferior se ha relacionado con procesos de memoria asociativa, sin embargo, las fibras de la sección superior se han asociado con procesos visoespaciales y motores. Todos estos aspectos funcionales del ILF pueden tener relación con diferentes dimensiones de la apatía. El conocimiento previo que permite dar valencia a los estímulos que desencadenan una acción dirigida a metas en el caso de la memoria asociativa. En el caso de los procesos motores y visoespaciales, se pueden vincular con aspectos motores de la realización de las acciones dirigidas a objetivos, cuya alteración caracteriza a la sintomatología apática.

Aparte de estos aspectos, el ILF tiene una importante relación con el procesamiento

emocional. Estructuralmente está compuesto por fibras bidireccionales lo que hace más comprensible su implicación en procesos de retroalimentación e integración de la información. Por lo tanto, la alteración funcional del ILF, también se puede asociar con alteraciones emocionales características de los aspectos patológicos que definen la apatía. En el modelo de Le Heron (Le Heron et al., 2019) sobre apatía, estos aspectos podrían relacionarse con el sistema de valoración interna, el cual vinculan con regiones íntimamente relacionadas con el ILF como el estriado ventral y el córtex prefrontal ventromedial. Integrando los datos anatómicos y conceptuales que propone este modelo y los resultados de este trabajo se podría concluir que el ILF es una estructura posiblemente asociada al procesamiento interno del estímulo, interviniendo en la asignación del valor subjetivo o la valencia que determinará cómo el sujeto va a reaccionar ante él. Si la valencia es positiva se iniciarán acciones para mantener o aproximarse al estímulo, mientras que si la valencia es negativa se tenderá a no iniciar acciones hacia el estímulo o a reducir lo antes posible su nexos con él. También existe la posibilidad de que los estímulos sean neutros, en este caso no se asociarán patrones de comportamiento específicos.

En la literatura científica se encuentran resultados basados en el estudio del metabolismo cerebral con técnicas de neuroimagen, que también reflejan la relevancia de áreas temporales mediales basales en relación con la apatía, concretamente con su dimensión comportamental o motora, en pacientes con síntomas de demencia en estadios iniciales (Schroeter et al., 2011). En esta línea, la reducción del metabolismo cerebral en áreas del estriado ventral del hemisferio derecho se asocia con manifestaciones apáticas tras la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico, como técnica quirúrgica en la EP (Robert et al., 2014). Ambos estudios implican estructuras mediales que tienen vinculación con el ILF, los resultados de este trabajo señalan regiones más laterales.

Finalmente, otro de los tractos en los que se ha encontrado una asociación entre la integridad de la sustancia blanca cerebral y la sintomatología apática es la capsula interna, concretamente el brazo posterior. Esta estructura contiene fibras cortico espinales, sensoriales y corticobulbares, que habitualmente se ha relacionado con déficits

motores en los pacientes que sufren una lesión en estas fibras. Desde los enfoques clásicos esta estructura se ha relacionado con aspectos motores principalmente, pero también con aspectos apáticos. En el modelo de Le Heron (Le Heron et al., 2019) sobre apatía la capsula interna se podría incluir como un componente del aspecto motor de la apatía, un sistema encargado de actuar sobre el entorno para producir resultados con valor subjetivo positivo y evitar los eventos aversivos. Previamente estas acciones deben haber sido analizadas por el sistema que asigna esta valencia a los estímulos que según los resultados de este estudio se ha asociado al ILF.

Varios estudios con pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular concluyen que la afectación del brazo posterior de la capsula interna se asocia con una alteración en la generación de comportamientos dirigidos a metas. Starkstein et al. resaltan en sus conclusiones de su estudio basado en pacientes con ictus (Starkstein et al., 1993) la relevancia de las lesiones en la capsula interna ya que se asocian de manera significativa con la pérdida de motivación y la alteración del comportamiento dirigido a metas. En este estudio el espectro de afectación es amplio, recogen casos en los que la lesión en la capsula interna produce desde heminegligencia motora hasta la acinesia y el mutismo. En la misma línea existen estudios realizados con pacientes con procesos de demencia, concretamente EA, en los que se ha encontrado una afectación en la conectividad cortico-subcortical que se asocia con aspectos apáticos. En este caso la apatía era concebida desde su dimensión cognitiva. En los resultados de este trabajo la dimensión de apatía en la que obtenemos resultados significativos entre apatía y sustancia blanca cerebral de la capsula interna es en el clúster de ítems denominado “otros” (*Others-AES-I*), que recoge ítems asociados a aspectos motivacionales y capacidad de introspección.

En este trabajo se han analizado tanto las correlaciones positivas como las negativas entre FA y las puntuaciones de apatía. El valor explicativo de los datos obtenidos del análisis de correlación que reporta resultados estadísticamente significativos para las relaciones inversas es mayor que el de los datos que destacan una correlación significativa positiva entre ambas variables (Hahn et al., 2013). En la actualidad la relación entre una disminución de la FA y alteraciones estructurales del axón se encuentra

bastante consolidada (Hulkower et al., 2013; Lipton et al., 2012; Roberts et al., 2014; Strauss et al., 2015; Zhang et al., 2015) . Los incrementos significativos de FA en el contexto de un daño cerebral también pueden asociarse con procesos patológicos que afecten directamente a la estructura de los axones. En el TCE hay una serie de procesos que se desencadenan tras el traumatismo y que se han descrito dentro del daño secundario (ver Capítulo 1, apartado 1.4), el cual se caracteriza por una cascada de eventos en los que los procesos inflamatorios tienen un papel principal (Hulkower et al., 2013; Roberts et al., 2014). En la inflamación de la fibra axonal se puede intuir un aumento de la FA debido a un aumento de los autovalores del tensor de difusión que caracteriza el movimiento de las moléculas de agua que recorren la fibra. El proceso inflamatorio puede influir aumentando el diámetro de la fibra. Las áreas cerebrales donde en este estudio se describe un aumento de FA en relación con un incremento de la apatía son áreas extensas y dispersas por regiones corticales pudiendo explicar este hallazgo en base a procesos inflamatorios y efecto de las contusiones cerebrales tras el TCE.

Además, otro factor importante que debe considerarse es el dinamismo característico de este daño secundario, por ello se incluye en este análisis la variable del intervalo temporal entre el TCE y la prueba de resonancia (*Interval.TBI_MR*). Si los cambios en el tiempo afectasen directamente al valor del resto de variables se podría sospechar sobre su relevancia e interferencia. La inclusión de esta variable en el análisis no refleja resultados estadísticamente significativos, no muestra una asociación con ninguna de las variables incluidas en el estudio y tampoco altera la estructura de la BN respecto al análisis realizado sin esta variable.

Por todo lo anterior, se debe ser cauteloso a la hora de proponer un motivo subyacente al aumento o disminución del índice de FA, porque este parámetro asociado a la integridad de la sustancia blanca puede aumentar o disminuir debido a los efectos heterogéneos del edema intracelular y extracelular en la difusión local de agua en la fase inicial del TCE (Edlow et al., 2016; Hulkower et al., 2013). Posiblemente muchos de los resultados que denotan esta relación directa significativa sean menos estables que los resultados de las relaciones inversas y muestran áreas de afectación difusas y extensas localizadas en áreas de la corteza cerebral y sin evidencia de afectación de

tractos largos. Sin embargo, tanto los aumentos como las disminuciones agudas de la FA se asocian comúnmente con un mal resultado y daño tisular (Edlow et al., 2016). Específicamente, las disminuciones de FA están asociadas con daño axonal; sin embargo, las implicaciones de los valores altos de FA siguen sin estar claras, pero pueden implicar otros procesos relacionados con la lesión cerebral (Lipton et al., 2012). Por lo tanto, las correlaciones negativas entre los valores de FA y los síntomas de apatía probablemente podrían reflejar mejor el daño axonal que las correlaciones positivas.

En los resultados de este estudio se ha encontrado un patrón mucho más distribuido que aquéllos obtenidos en estudios similares. Posiblemente esto se deba a que el análisis de los datos de DTI se han hecho desde una perspectiva *whole brain*. Esta aproximación metodológica implica no partir de una selección de áreas cerebrales específicas donde estudiar las variaciones de FA asociadas a la apatía, si se escogieran estas áreas concretas estaríamos aplicando una aproximación de ROIs. El análisis *whole brain* desarrolla una exploración global de todas las regiones cerebrales para detectar cuáles son las que se asocian con más fuerza a una determinada variable, en este caso a las puntuaciones de apatía en la escala AES-I. Este ha sido el planteamiento del trabajo, un análisis exploratorio donde no se pretende concluir con precisión relaciones entre anatomía y funcionalidad sino donde se aplica una metodología rigurosa para explorar relaciones, y donde se pueda contribuir al estudio de la asociación entre las manifestaciones conductuales de los pacientes y sus datos referentes al sustrato neuroanatómico.

Uno de los enfoques actuales que se maneja en el campo de la neurociencia es el de la conectividad funcional, al cual se ha hecho referencia en el Capítulo 3. Desde esta perspectiva también pueden ser conceptualizados los resultados de este estudio. Los estudios que se basan en datos de actividad cerebral mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo han demostrado la implicación de diferentes redes en el desarrollo de la apatía. La red en reposo (*default mode network*) y la red ejecutiva central se han asociado con el desarrollo de apatía en pacientes que presentan deterioro cognitivo leve (Joo et al., 2017). Estas redes se asocian con el desarrollo de comportamientos dirigidos a metas (Lee & Frangou, 2017) . Recientemente, Tumati et al.

(Tumati et al., 2020) sugirieron que tanto la red frontoparietal (o ejecutiva) como la red operculo-cingulada estaban relacionadas con síntomas apáticos en pacientes con EA. Estas redes se asocian con la integración de la información externa e interna del sujeto y, se ha referido anteriormente, con el desarrollo de comportamientos dirigidos a metas. También, en un estudio con pacientes con EP se describió que la reducción de la conectividad funcional que afectaba a los circuitos frontoestriatales del hemisferio izquierdo tiene relación con la apatía en esta enfermedad. Aunando los resultados que se obtienen en estos estudios sobre apatía y redes cerebrales, se puede concluir que las conexiones frontoparietales, frontoestriatales y cíngulo opercular, además de la red por defecto (*default mode network*) son patrones de conexión cuya alteración se encuentra estrechamente ligada al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la apatía.

Asociar los resultados obtenidos en estudios funcionales con los obtenidos en estudios estructurales desde una perspectiva de redes o sistemas cerebrales puede enriquecer enormemente el estudio de la relación entre manifestaciones clínicas y sustrato cerebral. En este caso los resultados sobre la integridad de la sustancia blanca cerebral asociados a los datos de apatía pueden brindar apoyo anatómico a las redes funcionales involucradas en la apatía.

En esta línea, los resultados del presente trabajo pueden considerarse coherentes con los datos que se obtienen desde los estudios funcionales concretamente los datos que reflejan una posible alteración del SLF que se puede vincular con la red por defecto (*default mode network*) que conecta la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior (Andrews-Hanna et al., 2007). También los datos de este trabajo que destacan la integridad de la sustancia blanca en el brazo anterior de la capsula interna en relación con la apatía pueden asociarse con la conectividad funcional de la red motora (Rosso et al., 2013). Sin embargo, hasta el momento no se han descrito asociaciones análogas entre el ILF y la actividad cerebral en ninguna otra red. Esto es posible que se sea una consecuencia de la dificultad que entraña la asociación evidente entre las redes de conectividad funcional y la conectividad estructural definida por la integridad de la sustancia blanca (Tsang et al., 2017).

7.4 Limitaciones y orientación futura

Una de las limitaciones que presenta este trabajo es que la valoración de la apatía se ha realizado únicamente mediante una valoración de un observador externo con el instrumento AES-I (Marin et al., 1991), siendo más enriquecedor para la interpretación de los datos haber podido contar con la perspectiva también del paciente. Sin embargo, la perspectiva del cuidador principal o de una persona allegada al paciente es un dato que carece del sesgo que muchas veces aportan los pacientes debido a la estrecha relación entre la apatía tras un daño cerebral y la falta de conciencia de los déficits que presentan los pacientes (Sockeel et al., 2006).

Otro aspecto que debe ser concebido como una limitación de esta investigación es que en la literatura científica frecuentemente se han desarrollado estudios con una metodología basada en ROIs, seleccionando a priori regiones frontales para desarrollar el análisis. Esto proporciona información reducida sobre otras áreas del cerebro (Kamat et al., 2014; Kitamura et al., 2018; Ohtani et al., 2014). Por esta razón, los presentes resultados no pueden compararse directamente con los obtenidos con esa metodología en diferentes patologías neurológicas como la EA, EP, infección por VIH, ELA o la esquizofrenia (Amodio et al., 2018; Femiano et al., 2018; Kamat et al., 2014; Kitamura et al., 2018; McIntosh et al., 2015; Ohtani et al., 2014; Tsujimoto et al., 2011; Woolley et al., 2011; Yang et al., 2015; Zhang et al., 2018).

Además, considerando que los valores de FA no son estáticos durante la recuperación del TCE, los valores asociados a la lesión axonal en la fase inicial del TCE podrían no ser equivalente a parámetros del DTI en otras patologías inmersas en un proceso degenerativo. No obstante, el incremento de los estudios que analicen la relación entre los parámetros del DTI y la apatía en diferentes entidades clínicas y con muestras de pacientes más amplias puede ser una fuente importante de conocimiento que permita detectar similitudes y diferencias entre las manifestaciones apáticas en el TCE y otras patologías neurológicas.

7.5 Relevancia clínica

Esta investigación también ayuda a poner de manifiesto la estructura actual del abordaje clínico del TCE. Pese a ser una patología compleja y extendida en el tiempo el abordaje de los pacientes con TCE suele describirse como muy segmentado, pudiendo mejorar de manera significativa la calidad de la atención clínica a los pacientes si se integran las diversas intervenciones que reciben los pacientes a lo largo de su tratamiento. Si desde la fase aguda o subaguda del TCE se pudieran detectar signos que se asocien con afectaciones neuropsicológicas específicas en la fase crónica la atención que se le va a poder ofrecer a los pacientes va a ser mucho más completa. De modo que, enlazando esta idea con este trabajo, considerar la integridad de la sustancia blanca en las etapas iniciales del TCE podría guiar los planes de intervención centrados en minimizar las manifestaciones apáticas en pacientes con TCE.

También en la línea de la mejora de la práctica clínica, debe señalarse la importancia de obtener resultados superponibles entre diferentes grupos patológicos. A partir de los resultados obtenidos en este trabajo y contrastándolos con los obtenidos en otros estudios similares, se afirma la existencia de síntomas transversales a diferentes patologías que se relacionan con lesiones en las mismas estructuras cerebrales. El hecho de que pacientes con diferentes diagnósticos compartan síntomas es una realidad en la práctica clínica, con este trabajo se afianza la existencia de entidades clínicas que denominamos y etiquetamos de la misma forma.

Finalmente, un conocimiento más profundo sobre la apatía mejorará la atención de los pacientes con TCE. Este síndrome multidimensional se confunde frecuentemente con falta de motivación o depresión, por lo que los tratamientos empleados no suelen tener los resultados deseados (McAllister, 2008). En la actualidad, no podemos concretar si la apatía es un síndrome en sí mismo o si es una característica secundaria a otra condición asociada al TCE. Sin embargo, un enfoque abierto a la hora de estudiar la sintomatología apática incluyendo sus diferentes dimensiones, permitirá comprender mejor esta entidad de compleja definición y, en consecuencia, facilitará la mejora de las intervenciones clínicas de los pacientes apáticos.

8 Conclusiones

A partir de los resultados que se han obtenido de los estudios que componen este trabajo se puede concluir que:

1. La sintomatología apática es un síndrome que se puede observar habitualmente en la fase crónica de los pacientes con TCE.
2. Los rasgos de apatía en la fase crónica del TCE no se asocian directamente con las variables clínicas que se registran en la fase aguda de esta patología. Estas variables clínicas sí muestran relaciones entre ellas y suelen determinar la gravedad del traumatismo y se asocian con el pronóstico.
3. La apatía se comporta como un constructo unitario, pero simultáneamente sus diferentes dimensiones aportan información adicional al estudio de este síndrome patológico, lo que corrobora también su realidad multidimensional.
4. El análisis de correlación no permite estudiar el comportamiento conjunto de un grupo de variables, pudiendo perder información muy relevante sobre sus asociaciones.
5. La aplicación de un análisis mediante BNs ha permitido ahondar sobre la estructura relacional de las variables de este estudio, siendo la variable que define el grado de lesión axonal relevante en la relación entre la apatía en la fase crónica del TCE y las variables clínicas iniciales que lo definen.
6. El análisis de la integridad de la sustancia blanca cerebral con una metodología *whole brain* refleja áreas cerebrales que se asocian con las

alteraciones apáticas no restringidas a estructuras frontales, sino extendidas por toda la anatomía cerebral.

7. El estudio de la integridad de la sustancia blanca cerebral en la fase aguda y subaguda del TCE es importante, ya que la apatía se asocia con lesiones en el SLF, ILF y el brazo posterior de la capsula interna.
8. El análisis de la secuencia de DTI es una herramienta de utilidad para caracterizar la integridad de la sustancia blanca cerebral en pacientes TCE desde la fase aguda, y relacionarla con otras variables clínicas o neuropsicológicas.
9. La valoración de la apatía mediante la escala AES-I en la fase crónica de los pacientes con TCE enriquece y completa la evaluación clínica de estos pacientes.
10. Conocer las variables de la fase aguda y subaguda del TCE con las que se asocia la aparición posterior de la sintomatología apática permite mejorar el desarrollo de los tratamientos que abordan este aspecto
11. Esta investigación sobre apatía en el TCE no solo es de utilidad en esta patología, ya que la apatía es un síndrome transversal a muchos diagnósticos clínicos en el ámbito de la neurología y la psiquiatría.

9 Referencias

Adams, J. H., Doyle, D., Ford, I., Gennarelli, T. A., Graham, D. I., & McLellan, D. R. (1989). Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading. *Histopathology*, *15*(1), 49–59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1989.tb03040.x>

Afari, N., & Buchwald, D. (2003). Chronic fatigue syndrome: a review. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(2), 221–236. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.221>

Agüera-Ortiz, L., Gil-Ruiz, N., Cruz-Orduña, I., Ramos-García, I., Osorio, R. S., Valentí-Soler, M. Martínez-Martín, P. (2015). A novel rating scale for the measurement of apathy in institutionalized persons with dementia: the APADEM-NH. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *23*(2), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.079>

Al-Adawi, S., Dorvlo, A. S. S., Burke, D. T., Huynh, C. C., Jacob, L., Knight, R., Al-Hussaini, A. (2004). Apathy and depression in cross-cultural survivors of traumatic brain injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(4), 435–442. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.4.435>

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>

Alexander, M. P., & Stuss, D. T. (2000). Disorders of frontal lobe functioning. *Seminars in Neurology*, *20*(4), 427–437. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13175>

Almairac, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., de Champfleury, N. M., & Duffau, H. (2015). The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Structure & Function*, *220*(4), 1983–1995. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0773-1>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Arlington VA: American Psychiatric Association.

Amodio, A., Quarantelli, M., Mucci, A., Prinster, A., Soricelli, A., Vignapiano, A., Galderisi, S. (2018). Avolition-apathy and white matter connectivity in schizophrenia: reduced fractional anisotropy between amygdala and insular cortex. *Clinical EEG and Neuroscience*, *49*(1), 55–65. <https://doi.org/10.1177/1550059417745934>

- Anderson, C. V., & Bigler, E. D. (1994). The role of caudate nucleus and corpus callosum atrophy in trauma-induced anterior horn dilation. *Brain Injury*, 8(6), 565–569. <https://doi.org/10.3109/02699059409151008>
- Andersson, S., & Bergedalen, A.-M. (2002). Cognitive correlates of apathy in traumatic brain injury. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15(3), 184–191.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Ang, Y.-S., Lockwood, P., Apps, M. A. J., Muhammed, K., & Husain, M. (2017). Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PloS One*, 12(1), e0169938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169938>
- Aoki, Y., Inokuchi, R., Gunshin, M., Yahagi, N., & Suwa, H. (2012). Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(9), 870–876.
- Arfanakis, K., Haughton, V. M., Carew, J. D., Rogers, B. P., Dempsey, R. J., & Meyerand, M. E. (2002). Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *American Journal of Neuroradiology*, 23(5), 794–802.
- Arnould, A., Rochat, L., Azouvi, P., & Van der Linden, M. (2018). Longitudinal Course and Predictors of Apathetic Symptoms after Severe Traumatic Brain Injury. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(7), 808–820. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx122>
- Arnould, A., Rochat, L., Azouvi, P., & Van Der Linden, M. (2013). A multidimensional approach to apathy after traumatic brain injury. *Neuropsychology Review*, 23(3), 210–233. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9236-3>
- Arnould, A., Rochat, L., Azouvi, P., & Van Der Linden, M. (2015). Apathetic symptom presentations in patients with severe traumatic brain injury: Assessment, heterogeneity and relationships with psychosocial functioning and caregivers burden. *Brain Injury*, 29(13–14), 1597–1603. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075156>
- Atkinson, J. W., Raynor, J. O., Birch, D., & Horner, M. S. (1978). *Personality, Motivation, and Achievement*. Hemisphere Publishing Corporation. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=B6t9AAAAMAAJ>
- Azouvi, P., Arnould, A., Dromer, E., & Vallat-Azouvi, C. (2017). Neuropsychology of traumatic brain injury: An expert overview. *Revue Neurologique*. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.006>
- Azouvi, P., Couillet, J., Leclercq, M., Martin, Y., Asloun, S., & Rousseaux, M. (2004). Divided attention and mental effort after severe traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 42(9), 1260–1268. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.01.001>

- Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., & Long, W. B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma*, *14*(3), 187–196. <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>
- Bay, E., & Donders, J. (2008). Risk factors for depressive symptoms after mild-to-moderate traumatic brain injury. *Brain Injury*, *22*(3), 233–241. <https://doi.org/10.1080/02699050801953073>
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1–3), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
- Ben-David, B. M., Nguyen, L. L. T., & van Lieshout, P. H. H. M. (2011). Stroop effects in persons with traumatic brain injury: selective attention, speed of processing, or color-naming? A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *17*(2), 354–363. <https://doi.org/10.1017/S135561771000175X>
- Benson, R. R., Meda, S. A., Vasudevan, S., Kou, Z., Govindarajan, K. A., Hanks, R. A., Coplin, W. (2007). Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *24*(3), 446–459.
- Berman, J. I., Mukherjee, P., Partridge, S. C., Miller, S. P., Ferriero, D. M., Barkovich, A. J., Henry, R. G. (2005). Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor white matter development in premature infants. *NeuroImage*, *27*(4), 862–871. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.018>
- Bernal, B., & Ardila, A. (2009). The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*, *132*(9), 2309–2316. <https://doi.org/10.1093/brain/awp206>
- Bielza, C., & Larrañaga, P. (2014). Bayesian networks in neuroscience: a survey. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *8*(131). <https://doi.org/doi:10.3389/fncom.2014.00131>
- Bigler, E. D. (2001). Distinguished Neuropsychologist Award Lecture 1999. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *16*(2), 95–131.
- Bivona, U., Costa, A., Contrada, M., Silvestro, D., Azicnuda, E., Aloisi, M., Prigatano, G. P. (2019). Depression, apathy and impaired self-awareness following severe traumatic brain injury: a preliminary investigation. *Brain Injury*, *33*(9), 1245–1256. <https://doi.org/10.1080/02699052.2019.1641225>
- Blennow, K., Brody, D. L., Kochanek, P. M., Levin, H., McKee, A., Ribbers, G. M., Zetterberg, H. (2016). Traumatic brain injuries. *Nature Reviews. Disease Primers*, *2*, 16084. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.84>
- Bombardier, C. H., Rimmele, C. T., & Zintel, H. (2002). The magnitude and correlates of alcohol and drug use before traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *83*(12), 1765–1773.

- Bortolon, C., Macgregor, A., Capdevielle, D., & Raffard, S. (2018). Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. *Neuropsychologia*, *118*, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.033>
- Bourdon, K. H., Rae, D. S., Locke, B. Z., Narrow, W. E., & Regier, D. A. (1992). Estimating the prevalence of mental disorders in US adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Reports*, *107*(6), 663.
- Brazinova, A., Rehorcikova, V., Taylor, M. S., Buckova, V., Majdan, M., Psota, M., Synnot, A. (2021). Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*, *38*(10), 1411–1440. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4126>
- Brennan, P. M., Murray, G. D., & Teasdale, G. M. (2018). Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. *Journal of Neurosurgery*, *128*(6), 1612–1620. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172780>
- Brown, R. G., & Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the “pathology” of motivation and goal-directed behaviour. *Trends in Neurosciences*, *23*(9), 412–417. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01626-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01626-x)
- Brurberg, K. G., Fønhus, M. S., Larun, L., Flottorp, S., & Malterud, K. (2014). Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*, *4*(2), e003973. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003973>
- Bryant, R. (2011). Post-traumatic stress disorder vs traumatic brain injury. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *13*(3), 251–262. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/rbryant>
- Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *92*, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>
- Busl, K. M., & Greer, D. M. (2010). Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*, *26*(1), 5–13. <https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0531>
- Camargo, C. H. F., Serpa, R. A., Jobbins, V. A., Berbetz, F. A., & Sabatini, J. S. (2018). Differentiating Between Apathy and Depression in Patients With Parkinson Disease Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *33*(1), 30–34. <https://doi.org/10.1177/1533317517728333>
- Carlozzi, N. E., Grech, J., & Tulskey, D. S. (2013). Memory functioning in individuals with traumatic brain injury: an examination of the Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*(9), 906–914. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.833178>

- Castaño-Leon, A. M., Lora, D., Munarriz, P. M., Cepeda, S., Paredes, I., de la Cruz, J., Lagares, A. (2016). Predicting Outcomes after Severe and Moderate Traumatic Brain Injury: An External Validation of Impact and Crash Prognostic Models in a Large Spanish Cohort. *Journal of Neurotrauma*, 33(17), 1598–1606. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4182>
- Catani, M., & de Schotten, M. T. (2012). *Atlas of Human Brain Connections*. OUP Oxford.
- Catani, Marco, & ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain : A Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2224–2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Chiou, K. S., Sandry, J., & Chiaravalloti, N. D. (2015). Cognitive contributions to differences in learning after moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(10), 1074–1085. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1078293>
- Ciurli, P., Formisano, R., Bivona, U., Cantagallo, A., & Angelelli, P. (2011). Neuropsychiatric disorders in persons with severe traumatic brain injury: Prevalence, phenomenology, and relationship with demographic, clinical, and functional features. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 26(2), 116–126. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181dedd0e>
- Cochrane, G. D., Rizvi, S., Abrantes, A. M., Crabtree, B., Cahill, J., & Friedman, J. H. (2015). The association between fatigue and apathy in patients with either Parkinson's disease or multiple sclerosis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(9), 1093–1095. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.007>
- Cohen, R. A., Paul, R., Zawacki, T. M., Moser, D. J., Sweet, L., & Wilkinson, H. (2001). Emotional and personality changes following cingulotomy. *Emotion (Washington, D.C.)*, 1(1), 38–50. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.1.38>
- Corbetta, M., Ramsey, L., Callejas, A., Baldassarre, A., Hacker, C. D., Siegel, J. S., Shulman, G. L. (2015). Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke. *Neuron*, 85(5), 927–941. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.027>
- Coronado, V. G., Xu, L., Basavaraju, S. V., McGuire, L. C., Wald, M. M., Faul, M. D., Hemphill, J. D. (2011). Surveillance for traumatic brain injury-related deaths--United States, 1997-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 60(5), 1–32.
- Coste, C., Navarro, B., Vallat-Azouvi, C., Brami, M., Azouvi, P., & Piolino, P. (2015). Disruption of temporally extended self-memory system following traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 71, 133–145. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.014>
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50(8), 873–880. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540080076020>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>

- Damasio, A. R., & Geschwind, N. (1984). The neural basis of language. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 127–147. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001015>
- Dan, R., Růžička, F., Bezdicek, O., Růžička, E., Roth, J., Vymazal, J., Jech, R. (2017). Separate neural representations of depression, anxiety and apathy in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 12164. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12457-6>
- Darki, F., & Klingberg, T. (2015). The role of fronto-parietal and fronto-striatal networks in the development of working memory: a longitudinal study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 25(6), 1587–1595. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht352>
- Dawid, A. (1979). Conditional Independence in Statistical Theory. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 41(1), 1–31.
- de Medeiros, K., Robert, P., Gauthier, S., Stella, F., Politis, A., Leoutsakos, J., Lyketsos, C. (2010). The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics*, 22(6), 984–994. <https://doi.org/10.1017/S1041610210000876>
- Defensor del Pueblo. (2006). *Daño cerebral sobrevenido en España: un acercamiento epidemiológico y socio sanitario* (p. 288). p. 288. Madrid.
- Dell'Acqua, F., & Catani, M. (2012). Structural human brain networks: hot topics in diffusion tractography. *Current Opinion in Neurology*, 25(4), 375–383. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328355d544>
- Dell'Acqua, F., Simmons, A., Williams, S. C. R., & Catani, M. (2013). Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations? Hindrance modulated orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2464–2483. <https://doi.org/10.1002/hbm.22080>
- DeLuca, J., Schultheis, M. T., Madigan, N. K., Christodoulou, C., & Averill, A. (2000). Acquisition versus retrieval deficits in traumatic brain injury: implications for memory rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(10), 1327–1333. <https://doi.org/10.1053/apmr.2000.9390>
- Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y.-C., Punchak, M., Park, K. B. (2018). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 1–18. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
- Dikmen, S. S., Bombardier, C. H., Machamer, J. E., Fann, J. R., & Temkin, N. R. (2004). Natural history of depression in traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(9), 1457–1464.
- Dixon, K. J. (2017). Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 28(2), 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.12.001>

- Dolinak, D., Smith, C., & Graham, D. I. (2000). Hypoglycaemia is a cause of axonal injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 26(5), 448–453.
- Dollfus, S., Mach, C., & Morello, R. (2016). Self-evaluation of negative symptoms: a novel tool to assess negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 571–578.
- Doricchi, F., Thiebaut de Schotten, M., Tomaiuolo, F., & Bartolomeo, P. (2008). White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 44(8), 983–995. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.03.006>
- Draper, K., & Ponsford, J. (2008). Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation. *Neuropsychology*, 22(5), 618–625. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.618>
- Drijgers, R. L., Dujardin, K., Reijnders, J. S. A. M., Defebvre, L., & Leentjens, A. F. G. (2010). Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(10), 656–660. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.015>
- Duffy, J. D., & Campbell, J. J. 3rd. (1994). The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(4), 379–387. <https://doi.org/10.1176/jnp.6.4.379>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Carette, A.-S., Delliaux, M., & Defebvre, L. (2013). Assessing apathy in everyday clinical practice with the short-form Lille Apathy Rating Scale. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(14), 2014–2019. <https://doi.org/10.1002/mds.25584>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2008). The Lille Apathy Rating Scale: validation of a caregiver-based version. *Movement Disorders*, 23(6), 845–849.
- Dymowski, A. R., Owens, J. A., Ponsford, J. L., & Willmott, C. (2015). Speed of processing and strategic control of attention after traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(10), 1024–1035. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1074663>
- Edlow, B. L., Copen, W. A., Izzy, S., Bakhadirov, K., van der Kouwe, A., Glenn, M. B., Wu, O. (2016). Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury: A longitudinal analysis. *BMC Neurology*, 16(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0525-8>
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(28), 7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
- Epstein, R. S., & Ursano, R. J. (1994). Anxiety disorders In JM Silver, SC Yudofsky & RE Hales. *Neuropsychiatry of Traumatic Brain Injury*, 3–41.

- Fann, J. R., Burington, B., Leonetti, A., Jaffe, K., Katon, W. J., & Thompson, R. S. (2004). Psychiatric illness following traumatic brain injury in an adult healthMaintenance organization population. *Archives of General Psychiatry*, *61*(1), 53–61.
- Farbota, K. D., Bendlin, B. B., Alexander, A. L., Rowley, H. A., Dempsey, R. J., & Johnson, S. C. (2012). Longitudinal diffusion tensor imaging and neuropsychological correlates in traumatic brain injury patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 160.
- Feldman, H. M., Yeatman, J. D., Lee, E. S., Barde, L. H. F., & Gaman-Bean, S. (2010). Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, *31*(4), 346–356. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181dcaa8b>
- Femiano, C., Trojsi, F., Caiazzo, G., Siciliano, M., Passaniti, C., Russo, A., Santangelo, G. (2018). Apathy is correlated with widespread diffusion tensor imaging (DTI) impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Behavioural Neurology*. <https://doi.org/10.1155/2018/2635202>
- Filley, C. M., & Fields, R. D. (2016). White matter and cognition: making the connection. *Journal of Neurophysiology*, *116*(5), 2093–2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
- Finset, A., & Andersson, S. (2000). Coping strategies in patients with acquired brain injury: Relationships between coping, apathy, depression and lesion location. *Brain Injury*, *14*(June), 887–905. <https://doi.org/10.1080/026990500445718>
- Foreman, B. P., Caesar, R. R., Parks, J., Madden, C., Gentilello, L. M., Shafí, S., Diaz-Arrastia, R. R. (2007). Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the Glasgow Coma Scale in predicting outcome after traumatic brain injury. *The Journal of Trauma*, *62*(4), 946–950. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000229796.14717.3a>
- Franulic, A., Horta, E., Maturana, R., Scherpenisse, J., & Carbonell, C. (2000). Organic personality disorder after traumatic brain injury: cognitive, anatomic and psychosocial factors. A 6 month follow-up. *Brain Injury*, *14*(5), 431–439. <https://doi.org/10.1080/026990500120538>
- Fridriksson, J., Yourganov, G., Bonilha, L., Basilakos, A., Den Ouden, D.-B., & Rorden, C. (2016). Revealing the dual streams of speech processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(52), 15108–15113. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614038114>
- Gambarelli, J., Guérinel, G., Chevrot, L., & Mattèi, M. (2012). *Computerized Axial Tomography: An Anatomic Atlas of Serial Sections of the Human Body Anatomy—Radiology—Scanner*. Springer Science & Business Media.
- Gao, Z., Davis, C., Thomas, A. M., Economo, M. N., Abrego, A. M., Svoboda, K., Li, N. (2018). A cortico-cerebellar loop for motor planning. *Nature*, *563*(7729), 113–116.
- Gazzaniga, M. S. (1964). Cerebral mechanisms involved in ipsilateral eye-hand use in split-brain monkeys. *Experimental Neurology*, *10*(2), 148–155.

- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain: A Journal of Neurology*, 88(2), 237–294. <https://doi.org/10.1093/brain/88.2.237>
- Gispert, J. D., Pascau, J., Reig, S., García-Barreno, P., & Desco, M. (2003). Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 22(1), 43–53. [https://doi.org/10.1016/s0212-6982\(03\)72141-7](https://doi.org/10.1016/s0212-6982(03)72141-7)
- Glosser, G., & Deser, T. (1991). Patterns of discourse production among neurological patients with fluent language disorders. *Brain and Language*, 40(1), 67–88. [https://doi.org/10.1016/0093-934x\(91\)90117-j](https://doi.org/10.1016/0093-934x(91)90117-j)
- Gómez, P. A., Castaño-Leon, A. M., de-la-Cruz, J., Lora, D., & Lagares, A. (2014). Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugía (Asturias, Spain)*, 25(5), 199–210. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2014.05.001>
- Gotlib, I. H., & Hamilton, J. P. (2008). Neuroimaging and depression: Current status and unresolved issues. *Current Directions in Psychological Science*, 17(2), 159–163. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00567.x>
- Grace, J., Stout, J. C., & Malloy, P. F. (1999). Assessing frontal lobe behavioral syndromes with the frontal lobe personality scale. *Assessment*, 6(3), 269–284. <https://doi.org/10.1177/107319119900600307>
- Groot, Y. C. T., Wilson, B. A., Evans, J., & Watson, P. (2002). Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(5), 645–654. <https://doi.org/10.1017/s1355617702801321>
- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., Marshall, G. A. (2015). The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 47(2), 421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-150146>
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 7.
- Håberg, A. K., Olsen, A., Moen, K. G., Schirmer-Mikalsen, K., Visser, E., Finnanger, T. G., Eikenes, L. (2015). White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *Journal of Neuroscience Research*, 93(7), 1109–1126. <https://doi.org/10.1002/jnr.23534>
- Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1986). Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 13(4 Suppl), 533–534. <https://doi.org/10.1017/s0317167100037264>

-
- Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Archives of Neurology*, *44*(1), 21–23. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520130013009>
- Hahn, C., Lim, H. K., Won, W. Y., Ahn, K. J., Jung, W. S., & Lee, C. U. (2013). Apathy and White Matter Integrity in Alzheimer's Disease: A Whole Brain Analysis with Tract-Based Spatial Statistics. *PLoS ONE*, *8*(1), 4–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053493>
- Hanks, R., Millis, S., Scott, S., Gattu, R., O'Hara, N. B., Haacke, M., & Kou, Z. (2019). The relation between cognitive dysfunction and diffusion tensor imaging parameters in traumatic brain injury. *Brain Injury*, *33*(3), 355–363. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1553073>
- Harrison, G., Whitley, E., Rasmussen, F., Lewis, G., Dalman, C., & Gunnell, D. (2006). Risk of schizophrenia and other non-affective psychosis among individuals exposed to head injury: case control study. *Schizophrenia Research*, *88*(1–3), 119–126.
- Hawley, C., Sakr, M., Scapinello, S., Salvo, J., & Wrenn, P. (2017). Traumatic brain injuries in older adults-6 years of data for one UK trauma centre: retrospective analysis of prospectively collected data. *Emergency Medicine Journal: EMJ*, *34*(8), 509–516. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2016-206506>
- Hayes, J. P., Bigler, E. D., & Verfaellie, M. (2016). Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *22*(2), 120–137. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000740>
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, *18*(4), 621–628. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.621>
- Herbet, G., & Duffau, H. (2020). Revisiting the Functional Anatomy of the Human Brain: Toward a Meta-Networking Theory of Cerebral Functions. *Physiological Reviews*, *100*(3), 1181–1228. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2019>
- Herbet, G., Lafargue, G., Moritz-Gasser, S., Menjot de Champfleury, N., Costi, E., Bonnetblanc, F., & Duffau, H. (2015). A disconnection account of subjective empathy impairments in diffuse low-grade glioma patients. *Neuropsychologia*, *70*, 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.015>
- Herrera, J. J., Bockhorst, K., Kondraganti, S., Stertz, L., Quevedo, J., & Narayana, P. A. (2017). Acute White Matter Tract Damage after Frontal Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, *34*(2), 291–299. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4407>
- Herskovits, E. H., & Gerring, J. P. (2003). Application of a data-mining method based on Bayesian networks to lesion-deficit analysis. *Neuroimage*, *19*(4), 1664–1673.
- Hiott, D. W., & Labbate, L. (2002). Anxiety disorders associated with traumatic brain injuries. *NeuroRehabilitation*, *17*(4), 345–355.

- Hodgetts, C. J., Postans, M., Warne, N., Varnava, A., Lawrence, A. D., & Graham, K. S. (2017). Distinct contributions of the fornix and inferior longitudinal fasciculus to episodic and semantic autobiographical memory. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *94*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.010>
- Honigfeld, G., & Klett, C. J. (1965). The nurses' observation scale for inpatient evaluation. A new scale for measuring improvement in chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Psychology*.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A., & Yang, Y. (2015). Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry*, *72*(6), 584–592.
- Huisman, T. A. G. ., Schwamm, L. ., Schaefer, P. ., Koroshetz, W. J., Shetty-Alva, N., Ozsunar, Y., Sorensen, A. G. (2004). Diffusion Tensor Imaging as Potential Biomarker of White Matter Injury in Diffuse Axonal Injury. *American Journal of Neuroradiology*, *25*, 370–376.
- Huisman, T. A. G. M. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging : The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, *10 Spec no(1A)*, S163-71. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
- Hulkower, M. B., Poliak, D. B., Rosenbaum, S. B., Zimmerman, M. E., & Lipton, M. L. (2013). A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *34*(11), 2064–2074. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3395>
- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature Reviews. Neuroscience*, *19*(8), 470–484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Jennett, B., Snoek, J., Bond, M. R., & Brooks, N. (1981). Disability after severe head injury: Observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *44*(4), 285–293. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.4.285>
- Johnson, P. L., Eckard, D. A., Chason, D. P., Brecheisen, M. A., & Batnitzky, S. (2002). Imaging of acquired cerebral herniations. *Neuroimaging Clinics of North America*, *12*(2), 217–228. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1052-5149\(02\)00008-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1052-5149(02)00008-4)
- Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2013, August). Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, Vol. 246, pp. 35–43. *Exp Neurol*. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.013>
- Jones, M. R. (1955). *Nebraska Symposium on Motivation, 1955*. University of Nebraska Press. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=KZ95wQEACAAJ>
- Joo, S. H., Lee, C. U., & Lim, H. K. (2017). Apathy and intrinsic functional connectivity networks in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *13*, 61–67. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123338>

- Jorge, R. E., Robinson, R. G., Moser, D., Tateno, A., Crespo-Facorro, B., & Arndt, S. (2004). Major depression following traumatic brain injury. *Archives of General Psychiatry*, *61*(1), 42–50.
- Jorge, R. E., Robinson, R. G., Starkstein, S. E., & Arndt, S. V. (1993). Depression and anxiety following traumatic brain injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Jourdan, C., Bayen, E., Pradat-Diehl, P., Ghout, I., Darnoux, E., Azerad, S., Azouvi, P. (2016). A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the Paris-TBI study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *59*(2), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.10.009>
- Kamat, R., Brown, G. G., Bolden, K., Fennema-Notesteyn, C., Archibald, S., Marcotte, T. D., Heaton, R. K. (2014). Apathy is associated with white matter abnormalities in anterior, medial brain regions in persons with HIV infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(8), 854–866. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.950636>
- Kandel, E. R., Mack, S., Jessell, T. M., Schwartz, J. H., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw-Hill Education.
- Kant, R., Duffy, J. D., & Pivovarnik, A. (1998). Prevalence of apathy following head injury. *Brain Injury*, *12*(1), 87–92. <https://doi.org/10.1080/026990598122908>
- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., Bray, T., Castellon, S., Masterman, D., DeKosky, S. T. (1998). Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, *46*(2), 210–215. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x>
- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., DeKosky, S. T. (2000). Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *12*(2), 233–239. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.2.233>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–276.
- Kennedy, M. R., Wozniak, J. R., Muetzel, R. L., Mueller, B. A., Chiou, H., Pantekoek, K., & Lim, K. O. (2009). White matter and neurocognitive changes in adults with chronic traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*, 130–136. <https://doi.org/10.1017/S1355617708090024>
- Kenney, K., Amyot, F., Haber, M., Pronger, A., Bogoslovsky, T., Moore, C., & Diaz-Arrastia, R. (2016). Cerebral vascular injury in traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, *275*, 353–366.
- Kim, E. (2008). Does traumatic brain injury predispose individuals to develop schizophrenia? *Current Opinion in Psychiatry*, *21*(3), 286–289.

- Kinnunen, K. M., Greenwood, R., Powell, J. H., Leech, R., Hawkins, P. C., Bonnelle, V., Sharp, D. J. (2011). White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awq347>
- Kinoshita, M., de Champfleury, N. M., Deverdun, J., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2015). Role of fronto-striatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: an axonal mapping study. *Brain Structure & Function*, *220*(6), 3399–3412. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0863-0>
- Kirkpatrick, B., Strauss, G. P., Nguyen, L., Fischer, B. A., Daniel, D. G., Cienfuegos, A., & Marder, S. R. (2011). The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(2), 300–305.
- Kitamura, S., Shimada, H., Niwa, F., Endo, H., Shinotoh, H., Takahata, K., Higuchi, M. (2018). Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *89*, 1208–1214. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-317970>
- Knutson, K. M., Monte, O. D., Raymont, V., Wassermann, E. M., Krueger, F., & Grafman, J. (2014). Neural correlates of apathy revealed by lesion mapping in participants with traumatic brain injuries. *Human Brain Mapping*, *35*(3), 943–953. <https://doi.org/10.1002/hbm.22225>
- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymont, V., Tranel, D., & Grafman, J. (2008). Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *Journal of Neuroscience*, *28*(47), 12341–12348.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1989). Plasticity in the neocortex: mechanisms underlying recovery from early brain damage. *Progress in Neurobiology*, *32*(4), 235–276. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(89\)90023-3](https://doi.org/10.1016/0301-0082(89)90023-3)
- Koller, D., & Friedman, N. (2009). *Probabilistic Graphical Models: Principles and Techniques*. MIT Press.
- Koponen, S., Taiminen, T., Hiekkanen, H., & Tenovuo, O. (2011). Axis I and II psychiatric disorders in patients with traumatic brain injury: a 12-month follow-up study. *Brain Injury*, *25*(11), 1029–1034.
- Kos, C., van Tol, M.-J., Marsman, J.-B. C., Knegtering, H., & Aleman, A. (2016). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *69*, 381–401. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.012>
- Kou, Z., Wu, Z., Tong, K. A., Holshouser, B., Benson, R. R., Hu, J., & Haacke, E. M. (2010). The role of advanced MR imaging findings as biomarkers of traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *25*(4), 267–282.
- Kraus, M. F., Susmaras, T., Caughlin, B. P., Walker, C. J., Sweeney, J. A., & Little, D. M. (2007). White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: A diffusion tensor imaging study. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awm216>

Kring, A. M., Gur, R. E., Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Reise, S. P. (2013). The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation. *American Journal of Psychiatry*, *170*(2), 165–172.

Kucukboyaci, N. E., Girard, H. M., Hagler, D. J., Kuperman, J., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., McDonald, C. R. (2012). Role of Frontotemporal Fiber Tract Integrity in Task-Switching Performance of Healthy Controls and Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(01), 57–67. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001391>

Kumar, R., Gupta, R. K., Husain, M., Chaudhry, C., Srivastava, A., Saksena, S., & Rathore, R. K. S. (2009). Comparative evaluation of corpus callosum DTI metrics in acute mild and moderate traumatic brain injury: its correlation with neuropsychometric tests. *Brain Injury*, *23*(7–8), 675–685.

Kyrimi, E., McLachlan, S., Dube, K., Neves, M. R., Fahmi, A., & Fenton, N. (2021). A comprehensive scoping review of bayesian networks in healthcare: Past, present and future. *Artificial Intelligence in Medicine*, *117*, 102108.

Laitinen, T., Sierra, A., Bolkvadze, T., Pitkänen, A., & Gröhn, O. (2015). Diffusion tensor imaging detects chronic microstructural changes in white and gray matter after traumatic brain injury in rat. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 128. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00128>

Lalys, F., Haegelen, C., Ferre, J.-C., El-Ganaoui, O., & Jannin, P. (2010). Construction and assessment of a 3-T MRI brain template. *NeuroImage*, *49*(1), 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.007>

Lanctot, K., & Aleman, A. (2021). *Apathy: Clinical and Neuroscientific Perspectives from Neurology and Psychiatry* (K. Lanctot & A. Aleman, Eds.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198841807.001.0001>

Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Francis, P. T., Geda, Y. E., Ismail, Z., Abraham, E. H. (2017). Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *13*(1), 84–100. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.008>

Lane-Brown, A., & Tate, R. (2009). Interventions for apathy after traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006341.pub2>

Le Heron, C., Apps, M. A. J., & Husain, M. (2018). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, *118*(Pt B), 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>

Le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J., & Husain, M. (2019). Brain mechanisms underlying apathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *90*(3), 302–312. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318265>

- Lee, W. H., & Frangou, S. (2017). Linking functional connectivity and dynamic properties of resting-state networks. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16789-1>
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., Goetz, C. G. (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(14), 2004–2014. <https://doi.org/10.1002/mds.22229>
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Lezak, M. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281–297.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). Neuropsychological assessment. In *Neuropsychological assessment, 5th ed.* New York, NY, US: Oxford University Press.
- Li, M., Zhao, Z., Yu, G., & Zhang, J. (2016). Epidemiology of Traumatic Brain Injury over the World: A Systematic Review. *Austin Neurol & Neurosci.*, 1(2), 1007.
- Lillie RA, Kowalski, K., Patry, B., Sira, C., Tuokko, H., & Mateer, C. (2010). Everyday impact of traumatic brain injury. In G. I. Marcotte TD (Ed.), *Neuropsychology of Everyday Functioning* (pp. 302–330). New York, NY, US: Guilford Press.
- Lin, W.-M., Chen, M.-H., Wang, H.-C., Lu, C.-H., Chen, P.-C., Chen, H.-L., Lin, W.-C. (2014). Association between peripheral oxidative stress and white matter damage in acute traumatic brain injury. *BioMed Research International*, 2014, 340936. <https://doi.org/10.1155/2014/340936>
- Lipton, M. L., Kim, N., Park, Y. K., Hulkower, M. B., Gardin, T. M., Shifteh, K., Branch, C. A. (2012). Robust detection of traumatic axonal injury in individual mild traumatic brain injury patients: Intersubject variation, change over time and bidirectional changes in anisotropy. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9175-2>
- Lueken, U., Evens, R., Balzer-Geldsetzer, M., Baudrexel, S., Dodel, R., Gräber-Sultan, S., Riedel, O. (2017). Psychometric properties of the apathy evaluation scale in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 26(4). <https://doi.org/10.1002/mpr.1564>
- Maas, A. I. R., Hukkelhoven, C. W. P. M., Marshall, L. F., & Steyerberg, E. W. (2005). Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*, 57(6), 1173–1182. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000186013.63046.6b>
- Maas, A. I. R., Marmarou, A., Murray, G. D., Teasdale, S. G. M., & Steyerberg, E. W. (2007). Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *Journal of*

Neurotrauma, 24(2), 232–238. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.0024>

Maas, A. I. R., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet. Neurology*, 7(8), 728–741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)

Maathuis, M., Drton, M., Lauritzen, S., & Wainwright, M. (2018). *Handbook of graphical models*. CRC Press.

Mac Donald, C L, Dikranian, K., Song, S. K., Bayly, P. V, Holtzman, D. M., & Brody, D. L. (2007). Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, 205(1), 116–131. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.01.035>

Mac Donald, Christine L, Dikranian, K., Bayly, P., Holtzman, D., & Brody, D. (2007). Diffusion tensor imaging reliably detects experimental traumatic axonal injury and indicates approximate time of injury. *Journal of Neuroscience*, 27(44), 11869–11876.

Maestú Unturbe, F., Ríos, M., & Cabestrero Alonso, R. (2007). *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos*. Elsevier M.

Manera, V., Fabre, R., Stella, F., Loureiro, J. C., Agüera-Ortiz, L., López-Álvarez, J., Robert, P. (2019). A survey on the prevalence of apathy in elderly people referred to specialized memory centers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(10), 1369–1377. <https://doi.org/10.1002/gps.5125>

Marin, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *The American Journal of Psychiatry*, 147(1), 22–30. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22>

Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243–254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>

Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143–162.

Marin, R. S., Firinciogullari, S., & Biedrzycki, R. C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *Journal of Affective Disorders*, 28(2), 117–124. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90040-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90040-q)

Marshall, L. F., Marshall, S. B., Klauber, M. R., Van Berkum Clark, M., Eisenberg, H., Jane, J. A., Foulkes, M. A. (1992). The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of Neurotrauma*, 9 Suppl 1, S287-92.

Marshall, L. F., Toole, B. M., & Bowers, S. A. (1983). The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment. *Journal of Neurosurgery*, 59(2), 285–288. <https://doi.org/10.3171/jns.1983.59.2.0285>

- Masel, B. E., & DeWitt, D. S. (2010). Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *Journal of Neurotrauma*, 27(8), 1529–1540. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1358>
- Mathias, J L, Bigler, E. D., Jones, N. R., Bowden, S. C., Barrett-Woodbridge, M., Brown, G. C., & Taylor, D. J. (2004). Neuropsychological and Information Processing Performance and Its Relationship to White Matter Changes Following Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Preliminary Study. *Applied Neuropsychology*, 11(3), 134–152.
- Mathias, Jane L, & Wheaton, P. (2007). Changes in Attention and Information-Processing Speed Following Severe Traumatic Brain Injury: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*, 21(2), 212–223. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.212.supp>
- Mayer, A. R., Ling, J., Mannell, M. V, Gasparovic, C., Phillips, J. P., Doezema, D., Yeo, R. (2010). A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology*, 74(8), 643–650.
- McAllister, T. W. (2008). Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: Evaluation and management. *World Psychiatry*, 7(1), 3–10. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00139.x>
- McIntosh, R. C., Rosselli, M., Uddin, L. Q., & Antoni, M. (2015). Neuropathological sequelae of Human Immunodeficiency Virus and apathy: A review of neuropsychological and neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 147–164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.008>
- McNally, R. J., Heeren, A., & Robinaugh, D. J. (2017). A Bayesian network analysis of posttraumatic stress disorder symptoms in adults reporting childhood sexual abuse. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(sup3), 1341276.
- Melero, H., Peña-Melián, Á., Ríos-Lago, M., Pajares, G., Hernández-Tamames, J. A., & Álvarez-Linera, J. (2013). Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain: Cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data. *Experimental Brain Research*, 227(3), 343–353. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3514-4>
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(11), 1637–1640. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
- Meythaler, J. M., Peduzzi, J. D., Eleftheriou, E., & Novack, T. A. (2001). Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(10), 1461–1471. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.25137>
- Miller, D. S., Robert, P., Ereshefsky, L., Adler, L., Bateman, D., Cummings, J., Lanctôt, K. L. (2021). Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(12), 1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
- Miller, T. H. (2016). Bipolar Disorder. *Primary Care*, 43(2), 269–284. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.02.003>

Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. (2011). *Lesiones Medulares Traumáticas y Traumatismos Craneoencefálicos en España, 2000-2008*. Madrid.

Mioni, G., Stablum, F., McClintock, S. M., & Cantagallo, A. (2012). Time-based prospective memory in severe traumatic brain injury patients: the involvement of executive functions and time perception. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(4), 697–705. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000306>

Mitrushina, M., & Tomaszewski, R. (2019). Factors associated with return to work in patients with long-term disabilities due to neurological and neuropsychiatric disorders. *Neuropsychological Rehabilitation*, 29(9), 1313–1331. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1395746>

Moen, K. G., Vik, A., Olsen, A., Skandsen, T., Håberg, A. K., Evensen, K. A. I., & Eikenes, L. (2016). Traumatic axonal injury: relationships between lesions in the early phase and diffusion tensor imaging parameters in the chronic phase of traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Research*, 94(7), 623–635.

Moldover, J. E., Goldberg, K. B., & Prout, M. F. (2004). Depression after traumatic brain injury: a review of evidence for clinical heterogeneity. *Neuropsychology Review*, 14(3), 143–154.

Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.012>

Morris, R., Pandya, D. N., & Petrides, M. (1999). Fiber system linking the mid-dorsolateral frontal cortex with the retrosplenial/presubicular region in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 407(2), 183–192.

Mulin, E., Leone, E., Dujardin, K., Delliaux, M., Leentjens, A., Nobili, F., Robert, P. H. (2011). Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(2), 158–165. <https://doi.org/10.1002/gps.2508>

Müller, U., Czymmek, J., Thöne-Otto, A., & Yves von Cramon, D. (2006). Reduced daytime activity in patients with acquired brain damage and apathy: a study with ambulatory actigraphy. *Brain Injury*, 20(2), 157–160.

Muñoz-Céspedes, J. M., Paúl-Lapedriza, N., Pelegrín-Valero, C., & Tirapu-Ustarroz, J. (2001). Factores de pronóstico en los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol*, 32(4), 351–364.

Muñoz Céspedes, J. M., & Melle Hernández, N. (2004). *Alteraciones de la pragmática de la comunicación después de un traumatismo craneoencefálico*.

Murray, G. D., Brennan, P. M., & Teasdale, G. M. (2018). Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 2: Graphical presentation of probabilities. *Journal of Neurosurgery*, 128(6), 1621–1634. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172782>

Nakajima, R., Yordanova, Y. N., Duffau, H., & Herbet, G. (2018). Neuropsychological evidence for the crucial role of the right arcuate fasciculus in the face-based mentalizing network: A disconnection analysis. *Neuropsychologia*, *115*, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.024>

Nauta, W. J. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *Journal of Psychiatric Research*, *8*(3), 167–187. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(71\)90017-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(71)90017-3)

Newburn, G., & Newburn, D. (2005). Selegiline in the management of apathy following traumatic brain injury. *Brain Injury*, *19*(2), 149–154. <https://doi.org/10.1080/02699050410001719989>

Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C. E., Kolster, R., Lee, H., McCandliss, B. D. (2008). Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awn247>

Njomboro, P., & Deb, S. (2014). Distinct neuropsychological correlates of cognitive, behavioral, and affective apathy sub-domains in acquired brain injury. *Frontiers in Neurology*, *5*(73). <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00073>

Oddy, M., Worthington, A., & Francis, E. (2009). Motivational disorders following brain injury. In M. Oddy & A. Worthington (Eds.), *Rehabilitation of Executive Disorders following brain injury* (pp. 37–56). Oxford University Press (OUP).

Ohtani, T., Bouix, S., Hosokawa, T., Saito, Y., Eckbo, R., Ballinger, T., Kubicki, M. (2014). Abnormalities in white matter connections between orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex and their associations with negative symptoms in schizophrenia: A DTI study. *Schizophrenia Research*, *157*(1–3), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.016>

Oishi, K., Faria, A. V, van Zijl, P. C. M., & Mori, S. (2011). *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier Science.

Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., Breitner, J. C., Lebowitz, B. D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *10*(2), 125–128.

Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, *10*(3), 799–812.

Overall, J. E., Hollister, L. E., & Pichot, P. (1967). Major psychiatric disorders: A four-dimensional model. *Archives of General Psychiatry*, *16*(2), 146–151.

Pardini, M., Bonzano, L., Mancardi, G. L., & Roccatagliata, L. (2010). Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. *Behavioral Neuroscience*, *124*(3), 329–336. <https://doi.org/10.1037/a0019585>

Park, H. J., & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: From connections to cognition. *Science*, *342*(6158). <https://doi.org/10.1126/science.1238411>

- Pearl, J. (2014). *Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems: Networks of Plausible Inference* (2nd ed.; M. Morgan, Ed.). Morgan Kaufmann Publishers, INC.
- Peek-Asa, C., McArthur, D., Hovda, D., & Kraus, J. (2001). Early predictors of mortality in penetrating compared with closed brain injury. *Brain Injury*, *15*(9), 801–810. <https://doi.org/10.1080/02699050010025768>
- Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. R. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochirurgica*, *157*(10), 1683–1696. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>
- Pei, Y., & O'Brien, K. H. (2021). Reading Abilities Post Traumatic Brain Injury in Adolescents and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *30*(2), 789–816. https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-20-00213
- Perel, P., Arango, M., Clayton, T., Edwards, P., Komolafe, E., Poccock, S., Yutthakasemsunt, S. (2008). Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *336*(7641), 425–429. <https://doi.org/10.1136/bmj.39461.643438.25>
- Pérez, K., Novoa, A. M., Santamariña-Rubio, E., Narvaez, Y., Arrufat, V., Borrell, C., Suelves, J. M. (2012). Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000-2009. *Accident; Analysis and Prevention*, *46*, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2011.12.004>
- Perry, M. E., McDonald, C. R., Hagler, D. J. J., Gharapetian, L., Kuperman, J. M., Koyama, A. K., McEvoy, L. K. (2009). White matter tracts associated with set-shifting in healthy aging. *Neuropsychologia*, *47*(13), 2835–2842. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.008>
- Petrides, M. (1991). Functional specialization within the dorsolateral frontal cortex for serial order memory. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *246*(1317), 299–306.
- Philippi, C. L., Mehta, S., Grabowski, T., Adolphs, R., & Rudrauf, D. (2009). Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(48), 15089–15099. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0796-09.2009>
- Piolino, P., Desgranges, B., Manning, L., North, P., Jokic, C., & Eustache, F. (2007). Autobiographical memory, the sense of recollection and executive functions after severe traumatic brain injury. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *43*(2), 176–195. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70474-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70474-x)
- Ponsford, J., & Kinsella, G. (1992). Attentional deficits following closed-head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*(5), 822–838. <https://doi.org/10.1080/01688639208402865>

- Ponsford, J. L., Downing, M. G., Olver, J., Ponsford, M., Acher, R., Carty, M., & Spitz, G. (2014). Longitudinal follow-up of patients with traumatic brain injury: outcome at two, five, and ten years post-injury. *Journal of Neurotrauma*, *31*(1), 64–77. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2997>
- Pope Jr, H. G., McElroy, S. L., Satlin, A., Hudson, J. I., Keck Jr, P. E., & Kalish, R. (1988). Head injury, bipolar disorder, and response to valproate. *Comprehensive Psychiatry*, *29*(1), 34–38.
- Radakovic, R. (2016). Convergence and divergence of apathy and depression. *Psypag Quarterly*, *99*, 44–47.
- Radakovic, R., Harley, C., Abrahams, S., & Starr, J. M. (2015). A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. *International Psychogeriatrics*, *27*(6), 903–923. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002221>
- Rao, V., McCann, U., Bergey, A., Han, D., Brandt, J., & Schretlen, D. J. (2013). Correlates of apathy during the first year after traumatic brain injury. *Psychosomatics*, Vol. 54, pp. 403–404. England. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.01.001>
- Reichard, R. R., Smith, C., & Graham, D. I. (2005). The significance of β -APP immunoreactivity in forensic practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *31*(3), 304–313.
- Reilly, P. L. (2001). Brain injury: the pathophysiology of the first hours.'Talk and Die revisited'. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *8*(5), 398–403. <https://doi.org/10.1054/jocn.2001.0916>
- Rheault, F., St-Onge, E., Sidhu, J., Maier-Hein, K., Tzourio-Mazoyer, N., Petit, L., & Descoteaux, M. (2019). Bundle-specific tractography with incorporated anatomical and orientational priors. *NeuroImage*, *186*, 382–398. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.018>
- Richard, J. M., Castro, D. C., DiFelicantonio, A. G., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2013). Mapping brain circuits of reward and motivation: in the footsteps of Ann Kelley. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(9), 1919–1931.
- Rios-Lago, M., Alonso, R., Periañez, J. A., Paul, N., Oliva, P., & Alvarez-Linera, J. (2008). Tensor de difusión por Resonancia Magnética y Velocidad de procesamiento: Estudio de la sustancia blanca en pacientes con traumatismo craneoencefálico. *Trauma*, *19*(2), 102–112.
- Rizvi, S. J., Quilty, L. C., Sproule, B. A., Cyriac, A., Michael Bagby, R., & Kennedy, S. H. (2015). Development and validation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) in a community sample and individuals with major depression. *Psychiatry Research*, *229*(1–2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.062>
- Robert, G. H., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., Dondaine, T., Péron, J., Drapier, D. (2014). Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study. *Neurology*, *83*(18), 1620–1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000941>

- Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 54, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Robert, P H, Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, Philippe H, Mulin, E., Malléa, P., & David, R. (2010). Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16(5), 263–271. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00132.x>
- Roberts, I., Yates, D., Sandercock, P., Farrell, B., Wasserberg, J., Lomas, G., Edwards, P. (2004). Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 364(9442), 1321–1328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17188-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17188-2)
- Roberts, R. M., Mathias, J. L., & Rose, S. E. (2014). Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings Following Pediatric Non-Penetrating TBI: A Meta-Analysis. *Developmental Neuropsychology*, 39(8), 600–637. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.973958>
- Rogers, J. M., & Read, C. A. (2007). Psychiatric comorbidity following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 21(13–14), 1321–1333. <https://doi.org/10.1080/02699050701765700>
- Rømer Thomsen, K., Whybrow, P. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 49. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00049>
- Rosso, C., Valabregue, R., Attal, Y., Vargas, P., Gaudron, M., Baronnet, F., Samson, Y. (2013). Contribution of corticospinal tract and functional connectivity in hand motor impairment after stroke. *PloS One*, 8(9), e73164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073164>
- Rutgers, D. R., Toulgoat, F., Cazejust, J., Fillard, P., Lasjaunias, P., & Ducreux, D. (2008). White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 29(3), 514–519.
- Saatman, K. E., Duhaime, A.-C., Bullock, R., Maas, A. I. R., Valadka, A., & Manley, G. T. (2008). Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *Journal of Neurotrauma*, 25(7), 719–738. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0586>

Sandhaug, M., Andelic, N., Vatne, A., Seiler, S., & Mygland, A. (2010). Functional level during sub-acute rehabilitation after traumatic brain injury: course and predictors of outcome. *Brain Injury*, 24(5), 740–747. <https://doi.org/10.3109/02699051003652849>

Schmahmann, J. D., Schmahmann, J., & Pandya, D. (2009). *Fiber Pathways of the Brain*. Oxford University Press, USA.

Schroeter, M. L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Seese, A., Barthel, H., Sabri, O. (2011). Dissociating behavioral disorders in early dementia-An FDG-PET study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 194(3), 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.009>

Scutari, M. (2010). *Journal of Statistical Software Learning Bayesian Networks with the bnlearn R Package*. 35(3), 1–22. Retrieved from <http://www.jstatsoft.org/>

Scutari, M., & Denis, J.-B. (2021). *Bayesian networks: with examples in R* (2nd ed.). CRC Press.

Seel, R. T., Macciocchi, S., & Kreutzer, J. S. (2010). Clinical considerations for the diagnosis of major depression after moderate to severe TBI. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 25(2), 99–112.

Shenton, M. E., Hamoda, H. M., Schneiderman, J. S., Bouix, S., Pasternak, O., Rathi, Y., Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9156-5>

Shukla, S., Cook, B. L., Mukherjee, S., Godwin, C., & Miller, M. G. (1987). Mania following head trauma. *The American Journal of Psychiatry*.

Sidaros, A., Engberg, A. W., Sidaros, K., Liptrot, M. G., Herning, M., Petersen, P., Rostrup, E. (2008). Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: A longitudinal study. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awm294>

Singh, R., Mason, S., Lecky, F., & Dawson, J. (2018). Prevalence of depression after TBI in a prospective cohort: The SHEFBIT study. *Brain Injury*, 32(1), 84–90. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1376756>

Skandsen, T., Finnanger, T. G., Andersson, S., Lydersen, S., Brunner, J. F., & Vik, A. (2010). Cognitive impairment 3 months after moderate and severe traumatic brain injury: a prospective follow-up study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(12), 1904–1913. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.08.021>

Skorvanek, M., Gdovinova, Z., Rosenberger, J., Saeedian, R. G., Nagyova, I., Groothoff, J. W., & van Dijk, J. P. (2015). The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(2), 80–87. <https://doi.org/10.1111/ane.12282>

- Smith, E. E., Smith, J. A. D., & Juengst, S. B. (2020). Cognitive process scores associated with self-reported behavioral dysfunction on the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) in chronic traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *42*(1), 90–100. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1676882>
- Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *9*(2), 117–130. <https://doi.org/10.1080/01688638708405352>
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, *17*(3), 1429–1436. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1267>
- Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A., & Neufeld, A. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, *20*(3), 1714–1722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.005>
- Spikman, J. M., Deelman, B. G., & van Zomeren, A. H. (2000). Executive functioning, attention and frontal lesions in patients with chronic CHI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*(3), 325–338. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200006\)22:3;1-V;FT325](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT325)
- Spirtes, P., & Glymour, C. (1991). An algorithm for fast recovery of sparse causal graphs. *Social Science Computer Review*, *9*(1), 62–72.
- Spitz, G., Ponsford, J. L., Rudzki, D., & Maller, J. J. (2012). Association between cognitive performance and functional outcome following traumatic brain injury: a longitudinal multilevel examination. *Neuropsychology*, *26*(5), 604–612. <https://doi.org/10.1037/a0029239>
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., du Lac, S., Ghosh, A., Spitzer, N. C., & Squire, L. R. (2008). *Fundamental Neuroscience*. Elsevier Science.
- Stanton, B. R., & Carson, A. (2016). Apathy: a practical guide for neurologists. *Practical Neurology*, *16*(1), 42–47. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001232>
- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., & Brown, R. G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology*, *260*(10), 2481–2490. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6989-9>

Starkstein, S., & Brockman, S. (2018). The neuroimaging basis of apathy: empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*, *118*, 48–53.

Starkstein, S., & Hayhow, B. (2019). Apathy in Dementia: Time to StandUp. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, Vol. 27, pp. 406–407. England. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.12.035>

Starkstein, S., Pearlson, G. ., Boston, J., & Robinson, R. . (1987). Mania after brain injury: a controlled study of causative factors. *Archives of Neurology*, *44*(10), 1069–1073.

Starkstein, S. E. (2000). Apathy and withdrawal. *International Psychogeriatrics*, *12*(Suppl1), 135–137. <https://doi.org/10.1017/S1041610200006918>

Starkstein, S. E., Fedoroff, J. P., Price, T. R., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1993). Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*, *24*(11), 1625–1630. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.11.1625>

Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., & Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*(8), 1070–1074. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.052795>

Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(10), 1088–1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>

Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *4*(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>

Starkstein, S. E., & Pahissa, J. (2014). Apathy Following Traumatic Brain Injury. *Psychiatric Clinics of North America*, *37*(1), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.10.002>

Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(6), 872–877. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.872>

Steele, J. D., Christmas, D., Eljamel, M. S., & Matthews, K. (2008). Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. *Biological Psychiatry*, *63*(7), 670–677. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.019>

Stein, J., Luppá, M., Brähler, E., König, H. H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). The assessment of changes in cognitive functioning: Reliable change indices for neuropsychological instruments in the elderly - A systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. <https://doi.org/10.1159/000289779>

- Steyerberg, E. W., Mushkudiani, N., Perel, P., Butcher, I., Lu, J., McHugh, G. S., Maas, A. I. R. (2008). Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Medicine*, 5(8), e165; discussion e165. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050165>
- Stocchetti, N., Pagan, F., Calappi, E., Canavesi, K., Beretta, L., Citerio, G., Colombo, A. (2004). Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *Journal of Neurotrauma*, 21(9), 1131–1140. <https://doi.org/10.1089/neu.2004.21.1131>
- Strauss, G. P., & Gold, J. M. (2016). A psychometric comparison of the clinical assessment interview for negative symptoms and the brief negative symptom scale. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1384–1394.
- Strauss, M. E., & Sperry, S. D. (2002). An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15(3), 176–183.
- Strauss, S., Hulkower, M., Gulko, E., Zampolin, R. L., Gutman, D., Chitkara, M., Lipton, M. L. (2015). Current Clinical Applications and Future Potential of Diffusion Tensor Imaging in Traumatic Brain Injury. *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI*, 24(6), 353–362. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000071>
- Stuss, D. T., (2011). Traumatic brain injury: relation to executive dysfunction and the frontal lobes. *Current Opinion in Neurology*, 24(6), 584–589. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834c7eb9>
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Picton, T. W., Binns, M. A., Macdonald, R., Katz, D. I. (2005). Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia*, 43(3), 396–417. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.010>
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 401–433.
- Stuss D. T., Van Reekum R, M. K. (2000). Differentiation of states and causes of apathy. In Borod J (Ed.), *The Neuropsychology of Emotion* (pp. 340–363). New York: Oxford University Press.
- Sulhan, S., Lyon, K. A., Shapiro, L. A., & Huang, J. H. (2020). Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of Neuroscience Research*, 98(1), 19–28. <https://doi.org/10.1002/jnr.24331>
- Surbeck, W., Hildebrandt, G., & Duffau, H. (2015). The evolution of brain surgery on awake patients. *Acta Neurochirurgica*. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2249-8>
- Szymkowicz, S. M., Dotson, V. M., Jones, J. D., Okun, M. S., & Bowers, D. (2018). Symptom Dimensions of Depression and Apathy and Their Relationship With Cognition in Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 24(3), 269–282. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001011>

- Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F., & Kraus, J. (2006). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica*, *148*(3), 255–268; discussion 268. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>
- Tavor, I., Yablonski, M., Mezer, A., Rom, S., Assaf, Y., & Yovel, G. (2014). Separate parts of occipito-temporal white matter fibers are associated with recognition of faces and places. *NeuroImage*, *86*, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.085>
- Taylor, C. A., Bell, J. M., Breiding, M. J., & Xu, L. (2017). Traumatic brain injury–related emergency department visits, hospitalizations, and deaths—United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveillance Summaries*, *66*(9), 1.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1976). Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochirurgica*, *34*(1–4), 45–55. <https://doi.org/10.1007/BF01405862>
- Teasdale, Graham, & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A Practical Scale. *The Lancet*, *304*(7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Thant, T., & Yager, J. (2019). Updating Apathy: Using Research Domain Criteria to Inform Clinical Assessment and Diagnosis of Disorders of Motivation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *207*(9), 707–714. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000860>
- Thiebaut de Schotten, M., Tomaiuolo, F., Aiello, M., Merola, S., Silvetti, M., Lecce, F., Doricchi, F. (2014). Damage to white matter pathways in subacute and chronic spatial neglect: a group study and 2 single-case studies with complete virtual “in vivo” tractography dissection. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *24*(3), 691–706. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs351>
- Tirapu-Ustárrroz, J., Cordero-Andrés, P., Luna-Lario, P., & Hernáez-Goñi, P. (2017). Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Neurologia.Com*, *64*(2), 75–84. Retrieved from http://fundacionargibide.org/imagenes/FE_ANALISIS_FACTORIAL.pdf
- Toga, A. W., Toga, A. W., Mazziotta, J. C., Mazziotta, J. C., & Fund, R. E. C. M. (2002). *Brain Mapping: The Methods*. Elsevier Science.
- Toyinbo, P. A., Vanderploeg, R. D., Belanger, H. G., Spehar, A. M., Lapcevic, W. A., & Scott, S. G. (2017). A systems science approach to understanding polytrauma and blast-related injury: bayesian network model of data from a survey of the florida national guard. *American Journal of Epidemiology*, *185*(2), 135–146.
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 537–555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006>
- Tsang, A., Lebel, C. A., Bray, S. L., Goodyear, B. G., Hafeez, M., Sotero, R. C., Frayne, R. (2017). White Matter Structural Connectivity Is Not Correlated to Cortical Resting-State Functional Connectivity over the Healthy Adult Lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 144. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00144>

- Tsujimoto, M., Senda, J., Ishihara, T., Niimi, Y., Kawai, Y., Atsuta, N., Sobue, G. (2011). Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1–2), 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.025>
- Tumati, S., Martens, S., de Jong, B. M., & Aleman, A. (2019). Lateral parietal cortex in the generation of behavior: Implications for apathy. *Progress in Neurobiology*, 175(April 2017), 20–34. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.003>
- Tumati, Shankar, Marsman, J.-B. C., De Deyn, P. P., Martens, S., & Aleman, A. (2020). Functional network topology associated with apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Affective Disorders*, 266, 473–481. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.158>
- Vakil, E. (2005). The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 977–1021. <https://doi.org/10.1080/13803390490919245>
- Van Dorst, M., Okkersen, K., Kessels, R. P. C., Meijer, F. J. A., Monckton, D. G., van Engelen, B. G. M., Raaphorst, J. (2019). Structural white matter networks in myotonic dystrophy type 1. *NeuroImage: Clinical*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101615>
- Van Hecke, W., Emsell, L., & Sunaert, S. (2015). *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*. Springer New York.
- Van Reekum, R., Bolago, I., Finlayson, M. A. J., Garner, S., & Links, P. S. (1996). Psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Brain Injury*, 10(5), 319–328.
- Van Reekum, R., Cohen, T., & Wong, J. (2000). Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(3), 316–327.
- Van Reekum, R., Stuss, D. T., & Ostrander, L. (2016). Apathy: Why Care? *FOCUS*, 14(4), 523–532. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.140402>
- Vanderploeg, R. D., Crowell, T. A., & Curtiss, G. (2001). Verbal learning and memory deficits in traumatic brain injury: encoding, consolidation, and retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(2), 185–195. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.2.185.1210>
- VanderVeen, J. D. (2021). TBI as a Risk Factor for Substance Use Behaviors: A Meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 102(6), 1198–1209. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.10.112>
- Vas, A. K., Chapman, S. B., & Cook, L. G. (2015). Language impairments in traumatic brain injury: a window into complex cognitive performance. *Handbook of Clinical Neurology*, 128, 497–510. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63521-1.00031-5>
- Vijayaraghavan, L., Krishnamoorthy, E. S., Brown, R. G., & Trimble, M. R. (2002). Abulia: a delphi survey of British neurologists and psychiatrists. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 1052–1057. <https://doi.org/10.1002/mds.10194>

- Waldron-Perrine, B., Hanks, R. A., & Perrine, S. A. (2008). Pharmacotherapy for postacute traumatic brain injury: A literature review for guidance in psychological practice. *Rehabilitation Psychology, 53*(4), 426.
- Wang, L., Yang, Y., Chen, S., Ge, M., He, J., Yang, Z., Wu, X. (2018). White matter integrity correlates with residual consciousness in patients with severe brain injury. *Brain Imaging and Behavior, 12*(6), 1669–1677. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9832-1>
- Warner, M. A., Marquez de la Plata, C., Spence, J., Wang, J. Y., Harper, C., Moore, C., Diaz-Arrastia, R. (2010). Assessing spatial relationships between axonal integrity, regional brain volumes, and neuropsychological outcomes after traumatic axonal injury. *Journal of Neurotrauma, 27*(12), 2121–2130. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1429>
- Watkin, C., Phillips, J., & Radford, K. (2020). What is a “return to work” following traumatic brain injury? Analysis of work outcomes 12 months post TBI. *Brain Injury, 34*(1), 68–77. <https://doi.org/10.1080/02699052.2019.1681512>
- Wheeler-Kingshott, C. A. M., & Cercignani, M. (2009). About “axial” and “radial” diffusivities. *Magnetic Resonance in Medicine, 61*(5), 1255–1260. <https://doi.org/10.1002/mrm.21965>
- Whelan-Goodinson, R., Ponsford, J., Johnston, L., & Grant, F. (2009). Psychiatric disorders following traumatic brain injury: their nature and frequency. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation, 24*(5), 324–332.
- Whitfield, P. C., Welbourne, J., Thomas, E., Summers, F., Whyte, M., & Hutchinson, P. J. (2020). *Traumatic Brain Injury: A Multidisciplinary Approach*. Cambridge University Press. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=iVCczAEACAAJ>
- Wiert, L., Richer, E., Destailats, J. M., Joseph, P. A., Dehail, P., & Mazaux, J. M. (2012). Psychotherapeutic follow up of out patients with traumatic brain injury: Preliminary results of an individual neurosystemic approach. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 55*(6), 375–387. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.04.002>
- Wilson, B. A., Baddeley, A., Shiel, A., & Patton, G. (1992). How does post-traumatic amnesia differ from the amnesic syndrome and from chronic memory impairment? *Neuropsychological Rehabilitation, 2*(3), 231–243.
- Wood, S., Cummings, J. L., Hsu, M. A., Barclay, T., Wheatley, M. V., Yarema, K. T., & Schnelle, J. F. (2000). The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 8*(1), 75–83. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00010>
- Woolley, S. C., Zhang, Y., Schuff, N., Weiner, M. W., & Katz, J. S. (2011). Neuroanatomical correlates of apathy in ALS using 4 Tesla diffusion tensor MRI. *Amyotrophic Lateral Sclerosis, 12*(1), 52–58. <https://doi.org/10.3109/17482968.2010.521842>

- World Health Organization. (1993). *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2006). *Traumatic brain injuries*. In *Neurological disorders: public health challenges* (pp. 164–175). pp. 164–175. Switzerland: WHO Press.
- Worthington, A., & Wood, R. L. (2018). Apathy following traumatic brain injury: A review. *Neuropsychologia*, *118*, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.012>
- Xu, J., Rasmussen, I.-A., Lagopoulos, J., & Håberg, A. (2007). Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *Journal of Neurotrauma*, *24*(5), 753–765.
- Yang, S. R., Shang, X. Y., Tao, J., Liu, J. Y., & Hua, P. (2015). Voxel-based analysis of fractional anisotropy in post-stroke apathy. *PLoS ONE*, *10*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116168>
- Yeatman, J. D., Dougherty, R. F., Rykhlevskaia, E., Sherbondy, A. J., Deutsch, G. K., Wandell, B. A., & Ben-Shachar, M. (2011). Anatomical properties of the arcuate fasciculus predict phonological and reading skills in children. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(11), 3304–3317. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00061
- Yeh, P., Wang, B., Oakes, T. R., French, L. M., Pan, H., Graner, J., Riedy, G. (2014). Postconcussional disorder and PTSD symptoms of military-related traumatic brain injury associated with compromised neurocircuitry. *Human Brain Mapping*, *35*(6), 2652–2673.
- Yordanova, Y. N., Duffau, H., & Herbet, G. (2017). Neural pathways subserving face-based mentalizing. *Brain Structure & Function*, *222*(7), 3087–3105. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1388-0>
- Zador, Z., Sperrin, M., & King, A. T. (2016). Predictors of outcome in traumatic brain injury: new insight using receiver operating curve indices and Bayesian network analysis. *PLoS One*, *11*(7), e0158762.
- Zeisel, J., Reisberg, B., Whitehouse, P., Woods, R., & Verheul, A. (2016). Ecopsychosocial Interventions in Cognitive Decline and Dementia: A New Terminology and a New Paradigm. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *31*(6), 502–507. <https://doi.org/10.1177/1533317516650806>
- Zhang, J., Tian, L., Zhang, L., Cheng, R., Wei, R., He, F., Ye, X. (2019). Relationship between white matter integrity and post-traumatic cognitive deficits: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(1), 98–107. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317691>
- Zhang, R., Liu, K., Yang, L., Zhou, T., Qian, S., Li, B., Sun, G. (2015). Reduced white matter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: A diffusion-tensor study. *European Radiology*, *25*(3), 661–668. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3466-5>

Zhang, Y., Wu, J., Wu, W., Liu, R., Pang, L., Guan, D., & Xu, Y. (2018). Reduction of white matter integrity correlates with apathy in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, *128*(1), 25–31. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1347170>

Anexo

Escala GCS (Glasgow Coma Scale)

Apertura de ojos Puntuación: ojos abiertos		Respuesta verbal Puntuación: mejor respuesta		Respuesta motora Puntuación: mejor respuesta	
4	Espontáneamente	5	Orientado	6	Cumple órdenes
3	A la voz	4	Confuso	5	Localiza el dolor
2	Al dolor	3	Palabras inapropiadas	4	Solo retira
1	No responde	2	Sonidos incomprensibles	3	Flexión anormal
		1	No responde	2	Extensión
				1	No responde

Escala GOS (Glasgow Outcome Scale)

Grado de discapacidad	Puntuación
Independiente para las actividades de la vida diaria. Discapacidad moderada (hemiparesia, disfasia, ataxia, alteraciones intelectuales, déficit de memoria o cambios en la personalidad)	5
Independiente para las actividades de la vida diaria. Discapacidad moderada (hemiparesia, disfasia, ataxia, alteraciones intelectuales, déficit de memoria o cambios en la personalidad)	4
Dependiente para las actividades de la vida diaria debido a déficits físicos, mentales o ambos. Discapacidad grave (consciente, pero dependiente)	3
Estado vegetativo persistente	2
Pacientes que han fallecido por causas atribuibles a traumatismo craneoencefálico reciente	1

GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended)

Grado de discapacidad	Puntuación
Vuelta a su situación basal por completo	8
Vuelta a su situación basal pero con síntomas leves	7
Capaz de desarrollar su trabajo habitual /desarrollo escolar de forma adaptada o actividad recreacional en menor	6
Incapaz de desarrollar su trabajo habitual, desarrollo escolar o actividad recreacional	5
Independiente en su domicilio, incapaz de trasladarse sin ayuda	4
Dependiente en su domicilio, incapaz de permanecer sólo < 8h	3
Incapaz de obedecer órdenes	2
Muerto	1

Clasificaciones de los hallazgos en la TC cerebral

Clasificación de Marshall

Definición	Tipo
No evidencia de patología intracraneal en la TC	I
Cisternas basales preservadas y desplazamiento de la línea media <5mm y/o ausencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$	II
Cisternas basales comprimidas o ausentes, desplazamiento de la línea media <5mm y ausencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$	III
Desplazamiento de la línea media $\geq 5\text{mm}$ en ausencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$	IV
Cualquier lesión masa que haya requerido su evacuación	V
Presencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$ que no hayan sido evacuadas	VI

Clasificación de Rotterdam

Hallazgos del TC	Puntuación
Estado de las cisternas basales	
Preservadas	0
Comprimidas	1
Ausentes	2
Desplazamiento de la línea media	
0-5 mm	0
>5 mm	1
Hematoma epidural	
Ausente	0
Presente	1
Hemorragia subaracnoidea o intraventricular	
Ausente	0
Presente	1
Punto sumatorio	1

AES (Apathy Evaluation Scale)

	Casi nada	Algo	Bastante	Mucho
Ella/él se interesa por las cosas (+C):				
Ella/él hace las cosas durante el día (+B)				
Empezar a hacer las cosas por sí mismo es importante para ella/él. (+C)				
Ella/él se interesa por conocer cosas nuevas (+C)				
Ella/él se interesa por conocer cosas nuevas (-B)				
Ella/él se acerca a la vida con intensidad (+E)				
Ver un trabajo finalizado es importante para ella/él (+C)				
Ella/él pasa el tiempo haciendo cosas que le interesan (+B).				
Alguien tiene que decirle lo que hacer cada día (-B)				
Ella/él se toma menos interés del que debiera por sus problemas (- C)				
Ella/él tiene amigos (+B)				
Reunirse con los amigos es importante para ella/él (+C)				
Cuando sucede algo bueno, ella/él se emociona +E)				
Ella/él comprende con precisión sus problemas (+O)				
Tener las cosas hechas durante el día es importante para ella/él (+C)				
Ella/él tiene iniciativa (+O)				
Ella/él tiene iniciativa (+O)				
Ella/él tiene motivación (+O)				