



Avances clínicos y legales en el diagnóstico de muerte encefálica durante la década de los trasplantes en España

D. Escudero y J. Otero

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

MUERTE ENCEFÁLICA. INTRODUCCIÓN

Esta entidad clínica fue descrita en 1959^{1,2}, popularizándose inicialmente el término «coma dèpassè» utilizado por Mollaret y Goulon. Conocida también como muerte cerebral, en la actualidad se denomina muerte encefálica (ME) y se define como el cese irreversible en las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de los hemisferios cerebrales como del troncoencefalo.

La ME ha sido reconocida como la muerte del individuo por la comunidad científica y aceptada como tal en las legislaciones de diferentes países³⁻¹³.

En España, alrededor del 14% de los pacientes que fallecen en las Unidades de Cuidados Intensivos lo hacen en situación de muerte encefálica, pudiendo llegar este porcentaje al 30% si la UCI es centro de referencia para Neurocirugía^{14,15}; las causas más frecuentes de ME son los ACVA hemorrágicos y los traumatismos craneoencefálicos.

Para el médico intensivista, confirmar la ME es un diagnóstico de gran responsabilidad ya que posteriormente se han de tomar decisiones muy importantes, como suspender las medidas de soporte (desconectar de la ventilación mecánica) o realizar la extracción de órganos para trasplante.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE MUERTE ENCEFÁLICA:

La exploración neurológica del paciente con sospecha de ME, debe ser realizada por médicos expertos en la valoración de pacientes comatosos, con patología neurológica crítica. Dicha exploración debe ser *sistemática, completa y extremadamente rigurosa*; los hallazgos obtenidos, así como la hora de

la exploración tienen que reflejarse adecuadamente en la historia clínica.

En los últimos años no se han producido cambios sustanciales en la valoración clínica de un sujeto con sospecha de ME¹⁶⁻³⁵. Para realizar el diagnóstico clínico de ME han de cumplirse las siguientes condiciones:

1. *Coma estructural, de etiología conocida y carácter irreversible*: debe existir una evidencia clínica y/o constatación por neuroimagen de lesión grave en el sistema nervioso central (SNC) compatible con la situación de muerte encefálica. En este sentido, es imprescindible conocer la causa del coma bien por la historia clínica o por un TAC craneal que documente la presencia de lesiones estructurales para descartar causas metabólicas o tóxicas potencialmente reversibles.

2. *Prerrequisitos clínicos*: antes de iniciar la exploración neurológica, hay que comprobar que el paciente se encuentra en unas condiciones clínicas generales adecuadas que no depriman o alteren los hallazgos de la exploración. Estos prerrequisitos considerados básicos en todos los protocolos internacionales son:

- *Estabilidad cardiocirculatoria.*
- *Oxigenación y ventilación adecuadas.*

• *Ausencia de hipotermia grave*: los criterios del Reino Unido recomiendan una temperatura central superior a 35° C⁵, mientras que la Academia Americana de Neurología y en España se acepta como válida una temperatura superior a 32° C^{11,19}. Por debajo de esta temperatura entre 28° y 20° C, el paciente puede estar comatoso y tener abolidos los reflejos troncoencefálicos provocando una situación neurológica catastrófica similar a la ME³⁶.

• *Ausencia de alteraciones metabólicas*: hay que descartar alteraciones metabólicas importantes de tipo hidroelectrolítico, ácido-base o endocrinológicas (coma hipoglucémico, encefalopatía hepática, coma hipotiroideo).

• *Ausencia de intoxicaciones*: las intoxicaciones por drogas o tóxicos depresores del SNC pueden

Correspondencia: Dra. Dolores Escudero
Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo
E-mail: descudero@hcas.insalud.es

provocar graves errores en la valoración neurológica de un paciente comatoso^{37,38}, por lo que es obligatorio descartar la presencia de dichas sustancias, elaborando una exhaustiva historia clínica y realizando las determinaciones analíticas en sangre y orina necesarias.

- *Ausencia de fármacos depresores del sistema nervioso central*: en el tratamiento de los pacientes neurológicos graves, ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos se utilizan rutinariamente benzodiazepinas, propofol, mórnicos y barbitúricos; todos ellos, son fármacos depresores del SNC, que artefactan de forma importante los hallazgos obtenidos en la exploración neurológica. Los barbitúricos a dosis elevadas pueden llegar a producir coma arreactivo, ausencia de reflejos troncocefálicos y electroencefalograma (EEG) sin actividad bioeléctrica cerebral³⁹⁻⁴¹; por lo tanto, hay que asegurarse de que en el momento de la exploración no hay interferencia farmacológica que pueda enmascarar la situación neurológica real del paciente.

3. *Exploración neurológica*: el diagnóstico clínico de ME se basa en tres pilares fundamentales (*coma arreactivo, ausencia de reflejos troncocefálicos y apnea*).

El paciente tiene que encontrarse en coma profundo y arreactivo con hipotonía muscular. La exploración algésica debe ser realizada fundamentalmente en el territorio de los nervios craneales, provocando dolor intenso a nivel supraorbitario, labio superior o en la articulación temporomandibular. Al estímulo algésico no se obtiene ningún tipo de respuesta motora o vegetativa, así como tampoco respuestas o actitudes en descerebración ni decorticación.

Los reflejos troncocefálicos que deben ser explorados y que siempre deben estar ausentes son:

- Reflejo fotomotor.
- Reflejo corneal.
- Reflejo oculocefálico.
- Reflejo oculovestibular.
- Reflejo nauseoso.
- Reflejo tusígeno.

Test de atropina: el test de la Atropina explora farmacológicamente la actividad del X par craneal (Neumogástrico o Vago) y de sus núcleos troncocefálicos (30). Se administran 0,04 mg/kg de sulfato de atropina *iv* comprobándose la frecuencia cardíaca pre y postinyección de atropina. En situación de ME, la frecuencia cardíaca no debe superar el 10% de la frecuencia cardíaca basal. Hay que tener la precaución de no administrar la atropina por la misma vía venosa donde se estén infundiendo catecolaminas ya que esto puede producir taquicardia y artefactar los resultados. Actualmente en España es

obligatorio realizar este test y demostrar la resistencia al efecto parasimpaticolítico de la atropina¹¹.

Test de apnea: cronológicamente, debe ser realizado al final de toda la exploración y tiene por finalidad demostrar la ausencia de respiración espontánea. Inicialmente se realiza una hiperoxigenación y se modifican los parámetros del respirador para conseguir una normoventilación. Se extrae una gasometría arterial para constatar los niveles de PaCO₂ y se desconecta al paciente del respirador, introduciendo una cánula hasta la tráquea conectada a una fuente de oxígeno a 6 litros por minuto con la finalidad de conseguir una oxigenación por difusión a través de la membrana alveolo-capilar y evitar una hipoxia que pudiera provocar asistolia. Durante el tiempo de desconexión del respirador el médico observará detenidamente tórax y abdomen comprobando que no exista ningún tipo de movimiento respiratorio. El tiempo de desconexión puede ser variable y estará en función del nivel previo de PaCO₂ y de la temperatura del paciente; por cada minuto de desconexión la PaCO₂ se eleva 2-3 mmHg, y nuestro objetivo es demostrar que el sujeto no respira cuando el centro respiratorio está convenientemente estimulado por una situación de hipercapnia y acidosis. Al finalizar la desconexión del respirador, se realiza una gasometría arterial para constatar que la PaCO₂ es superior a 60 mm de Hg.

Actividad motora espinal: la ME, conlleva una desconexión aguda de la medula espinal con respecto a todas las estructuras neurológicas intracraneales, pudiendo observarse la recuperación de algunas de sus funciones reflejas o automáticas. La variedad de reflejos que pueden observarse es muy amplia; entre los más frecuentes hay que destacar los reflejos cutáneo-abdominales, cremastérico, reflejo plantar flexor, extensor, de retirada y reflejos tónico-cervicales. También puede observarse actividad motora espontánea, especialmente mioclonias espinales y actividades tónicas en miembros superiores que remedan situaciones posturales más o menos estereotipadas y en ocasiones con movimientos complejos como el «signo de Lázaro» con elevación y aproximación de ambos brazos que en su presentación más espectacular, puede verse acompañado de flexión del tronco hasta la sedestación^{18,20,26-29}. Al realizar una flexión pasiva del cuello han sido descritas respuestas hemodinámicas con marcados incrementos de la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC), denominadas «autonomic neck response». Estas respuestas son suprimidas por la administración de un bloqueante ganglionar (camsilato de trimethaphan), lo que sugiere que la vía eferente, está mediada por el sistema nervioso simpático³⁴. Durante la intervención quirúrgica y por estimulación del peritoneo parietal, en donantes de órganos en ME, se han visto reflejos motores

con contracción de la musculatura abdominal hasta en un 60% de los casos, así como reflejos cardiovascular tras la manipulación de órganos, vasos y otras estructuras intraabdominales produciéndose incrementos marcados en la TA, FC, resistencias vasculares sistémicas e índice de trabajo ventricular izquierdo^{29,35}.

Todas estas situaciones, sin duda muy inquietantes, requieren ser ampliamente conocidas para informar adecuadamente y tranquilizar al personal sanitario no especialista.

Período de observación: tiene por objetivo confirmar la irreversibilidad del proceso. Cuando el diagnóstico de ME se realiza sólo mediante exploración neurológica se recomiendan periodos de observación de 6 horas si hay daño estructural (traumatismo o ACVA), y de 24 horas si la causa del coma es una encefalopatía anóxica postparada cardíaca. Estos periodos de observación son modificables a juicio clínico dependiendo de la etiología y la gravedad del agente causal. Si además de la exploración clínica se reali-

zan pruebas diagnósticas instrumentales, el período de observación puede acortarse a juicio médico.

Muerte troncoencefálica «aislada»: es una entidad clínica poco frecuente que aparece sólo cuando la causa inicial del coma es una patología de localización puramente infratentorial. En estos casos, está preservada la circulación cerebral anterior a través de las arterias carótidas internas, presentando el paciente una exploración clínica compatible con ME, actividad bioeléctrica cerebral en el EEG y flujo sanguíneo cerebral anterior conservado como se ha demostrado utilizando Doppler Transcraneal, estudios con isótopos y tomografía computarizada con xenón^{31,32,42,43}; esta situación puede persistir durante varios días si el paciente es portador de un drenaje de LCR.

En estos casos, y puesto que en España el concepto de muerte aceptado es el «todo el encéfalo» o «whole brain», el nuevo Real Decreto, además de la exploración clínica obliga a realizar un EEG u otra prueba diagnóstica que demuestre la ausencia de función de los hemisferios cerebrales¹¹.

Un resumen del diagnóstico clínico de ME puede verse en la tabla I.

Tabla I. Diagnóstico clínico de muerte encefálica

1. *Coma estructural, de etiología conocida y carácter irreversible.*
2. *Condiciones clínicas generales durante la exploración neurológica:*
 - Estabilidad cardiocirculatoria.
 - Oxigenación y ventilación adecuadas.
 - Ausencia de hipotermia severa.
 - Ausencia de enfermedades metabólicas importantes.
 - Ausencia de tóxicos o fármacos depresores del SNC.
3. *Exploración clínica neurológica:*
 - A) *Exploración neurológica cerebral:*
 - coma arreactivo.
 - B) *Exploración neurológica troncoencefálica:*
 - ausencia de reflejo fotomotor.
 - ausencia de reflejo corneal.
 - ausencia de reflejo oculocefálico.
 - ausencia de reflejo oculo vestibular.
 - ausencia de reflejo nauseoso.
 - ausencia de reflejo tusígeno.
 - ausencia de respiración espontánea.
 - ausencia de respuesta al Test de Atropina.
4. *Puede existir actividad motora de origen medular, tanto de tipo reflejo como espontánea.*
5. *Período de observación:*
 - 6 horas, modificable a criterio médico según tipo y gravedad de la lesión.
6. *En las lesiones de localización infratentorial:*
 - Exploración clínica + EEG y/o un método diagnóstico instrumental, que confirme la ausencia de función de los hemisferios cerebrales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INSTRUMENTALES

Las pruebas instrumentales para el diagnóstico de ME pueden clasificarse en dos tipos (ver tabla II); a continuación haremos un breve repaso de las mismas haciendo énfasis en aquellas que tengan especial interés.

Electroencefalograma

Ampliamente conocido, el electroencefalograma es un método diagnóstico sencillo, rápido, no invasivo y fácil de realizar a pie de cama por lo que es el más utilizado en el diagnóstico instrumental de la ME⁴⁴.

Tabla II. Pruebas diagnósticas instrumentales de muerte encefálica

1. *Electrofisiológicas:*
 - 1.a Electroencefalograma.
 - 1.b Potenciales evocados multimodales.
2. *Que evalúan el flujo sanguíneo cerebral:*
 - 2.a Sonografía Doppler transcraneal.
 - 2.b Arteriografía cerebral de cuatro vasos.
 - 2.c Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).
 - 2.d Angio-TAC espiral.
 - 2.e Angiogramagrafía cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO o con otros radiofármacos difusibles.

El EEG sólo estudia la actividad bioeléctrica de la corteza cerebral en la convexidad de los hemisferios cerebrales, pero no de la corteza de la base ni de la profundidad de los hemisferios, ni por supuesto del troncoencéfalo; por lo tanto, la asociación EEG «plano» igual a muerte encefálica muy difundida en la sociedad e incluso entre personal sanitario no experto en la materia, es un grave error. La principal limitación del EEG es que su resultado está interferido por fármacos depresores del sistema nervioso central por lo que en pacientes de cuidados intensivos que reciben tratamiento con dichos fármacos, o están en coma barbitúrico como medida para controlar su presión intracraneal, el EEG no puede utilizarse para realizar el diagnóstico de ME³⁹.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados (PE) son la respuesta del SNC a un estímulo externo. La estimulación de diversas vías sensitivas provoca o «evoca» una señal eléctrica cortical de muy pequeño voltaje. Para registrar los potenciales evocados se utilizan técnicas de procesamiento computerizado de promedios que permiten sustraer los PE, del resto de actividad eléctrica; para conseguir esto, es necesario realizar cientos de estímulos que son visualizados en un osciloscopio de rayos catódicos y registrados posteriormente en papel.

Según el estímulo sensorial provocado podemos obtener *PE visuales (PEV)*, *PE auditivos troncoencefálicos (PEAT)* y *PE somestésicos (PES)*⁴⁵⁻⁴⁷.

Los PEAT se obtienen estimulando la vía auditiva; mediante unos cascos, se aplican ruidos en forma de «klik, klik» de 100 decibelios y en un número total de 1.000-2.000 estímulos en cada oído. El estímulo recorre la vía auditiva desde el VIII par craneal hasta la corteza cerebral auditiva registrándose la actividad eléctrica evocada en los 10 primeros milisegundos y generándose en este recorrido siete ondas denominadas con números romanos que se corresponden con diferentes estructuras neurológicas de la vía auditiva. En situación de ME desaparecen todas las respuestas evocadas de origen encefálico, persistiendo únicamente las generadas a nivel extracraneal.

Los PES se obtienen aplicando estímulos eléctricos repetitivos sobre distintos nervios (mediano, peroneal o tibial posterior). Se estudian los potenciales evocados generados en los diferentes niveles de la vía sensitiva (nervio periférico, raíz espinal, columna posterior de la médula, lemnisco medio, tálamo contralateral y corteza sensitiva del lóbulo parietal contralateral). Para el diagnóstico de ME se

utilizan los PES del nervio mediano; en esta situación sólo persisten las ondas generadas en el plexo braquial y médula espinal, desapareciendo las ondas generadas a nivel intracraneal.

Entre las ventajas de los PE hay que destacar que es una técnica no invasiva que se puede realizar a «pié de cama», permitiendo monitorizar al paciente y ver su evolución clínica. Salvo casos muy excepcionales los PE no son abolidos por fármacos depresores del SNC.

Doppler Transcraneal (DTC)

Para el estudio de la circulación cerebral se emplea un flujómetro bidireccional basado en el principio Doppler que emite señales pulsadas de 2 Mhz de frecuencia a través de un cristal piezoeléctrico. Estas señales, son reflejadas por la sangre (hematíes) de las arterias cerebrales y determinan un cambio en la frecuencia de acuerdo a la velocidad de flujo. Las modificaciones de la frecuencia son recogidas y procesadas por un analizador espectral, generando una curva de morfología típica llamada sonograma (fig. 1a).

La sonda del DTC, provista de emisor-receptor posee una baja frecuencia de 2 Mhz y una potencia elevada de unos 350 mW lo que permite atravesar la barrera ósea del cráneo en áreas donde el hueso es más delgado; a estas zonas de máxima sonolucencia se les denominan *ventanas óseas*. El DTC no mide el flujo sanguíneo cerebral (FSC) global ni regional; lo que se estudia en el DTC es la *velocidad* del flujo sanguíneo de las arterias intracraneales.

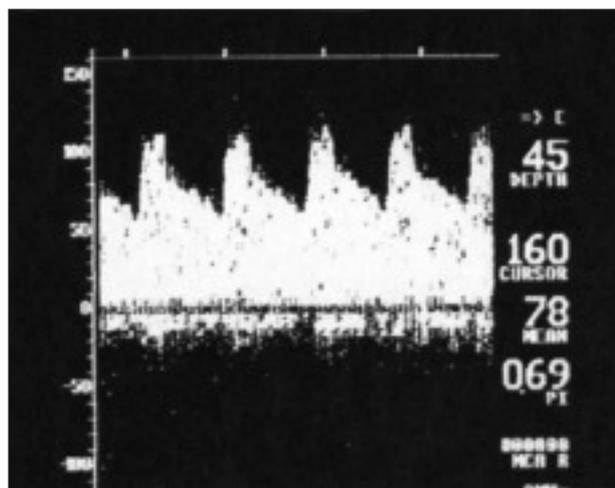


Fig. 1a.—Doppler transcraneal (DTC) de arteria cerebral media de un voluntario sano. Sonograma, velocidad media e índice de pulsatilidad normal.

Para el estudio de la circulación intracraneal se utilizan tres ventanas:

Ventana temporal: situada por encima del arco zigomático, a nivel de la escama del temporal entre la órbita y el pabellón auricular. A través de esta ventana se puede explorar toda la circulación anterior:

- Arteria cerebral media (ACM).
- Arteria carótida interna supraclinoidea (ACI).
- Arteria cerebral anterior (ACA).
- Arteria comunicante anterior.
- Arteria cerebral posterior (ACP).
- Arteria comunicante posterior.

Ventana orbitaria: a través de la órbita se puede sonorizar la arteria oftálmica y el sifón carotídeo.

Ventana occipital: situada en la zona media de la nuca y a través del *foramen mágnum*, se puede explorar la circulación posterior que incluye las arterias vertebrales (AV) y el tronco basilar (AB).

La identificación de las arterias sonorizadas se basa en tres criterios:

1. Profundidad a la que se obtiene el sonograma.
2. Dirección anterógrada o retrógrada del flujo sonorizado.
3. Respuestas hemodinámicas obtenidas a la compresión en el cuello de la ACI homolateral y contralateral.

En el estudio de las arterias intracraneales se valoran datos cualitativos, como la morfología del sonograma y datos cuantitativos: pico de velocidad sistólica (VS), velocidad diastólica final (VD), la amplitud pulsátil del flujo o velocidad media (VM), el Índice de Pulsatilidad de Gosling (IP) y el Índice de Resistencia de Pourcelot (IR); Estos dos últimos se correlacionan bien con el estado de las resistencias cerebrovasculares distales. En condiciones normales la VM de las diferentes arterias intracraneales varía con la edad, el sexo, los niveles de PaCO₂ y las demandas metabólicas cerebrales, existiendo unas tablas con valores de referencia obtenidas en estudios realizados con voluntarios sanos.

Además del diagnóstico de la parada circulatoria cerebral que acompaña a las situaciones de muerte encefálica⁴⁸⁻⁵⁴, el DTC tiene en la actualidad múltiples indicaciones; entre las aplicaciones más frecuentes en cuidados intensivos se encuentra el control y seguimiento del traumatismo craneoencefálico grave, el diagnóstico y monitorización del vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea y el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas.

DTC y Diagnóstico de Muerte Encefálica

Cuando en un paciente con lesión intracraneal existe un aumento incontrolado de la presión intra-

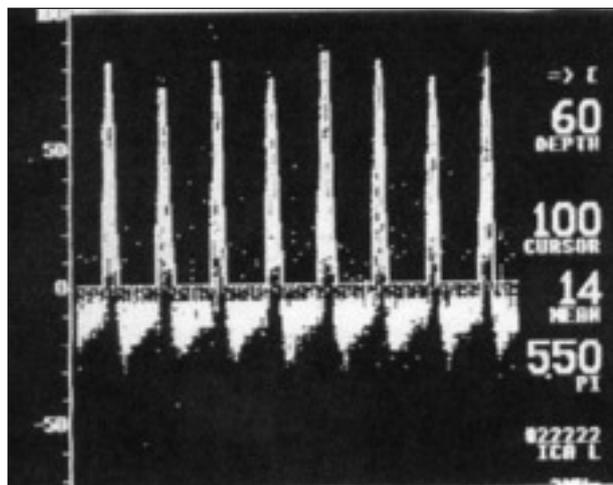


Fig. 1b.—DTC de arteria carótida interna. Patrón de flujo diastólico invertido típico de muerte encefálica.

craneal (PIC) y paralelamente la presión de perfusión cerebral va disminuyendo, se produce progresivamente un cese de FSC o parada circulatoria cerebral que provoca la ME. En este proceso se pueden distinguir cuatro etapas⁵⁴:

1. La PIC supera a la tensión arterial diastólica (TAD) y la velocidad al final de la diástole es cero pero persiste el flujo durante la sístole. Esta primera etapa no se corresponde todavía con una parada circulatoria.

2. Sonograma con *flujo reverberante, flujo oscilante bifásico* o patrón de *flujo diastólico invertido* (fig. 1b): se caracteriza por la presencia de flujo anterógrado en sístole, acompañado de un flujo diastólico retrógrado o invertido, de forma que la velocidad neta del flujo es cero. Este patrón aparece cuando la PIC iguala o es superior a la tensión arterial sistólica (TAS), produciéndose en estos casos el cese de la perfusión cerebral. Estos hallazgos en el DTC se correlacionan con la confirmación de parada circulatoria cerebral en la arteriografía.

3. *Espigas sistólicas o espículas sistólicas* (fig. 1c): en este tipo de patrón se registran únicamente pequeñas ondas sistólicas anterógradas, cortas, puntiagudas y sin obtenerse flujo durante el resto de la sístole ni en la diástole (las espigas sistólicas tienen menos de 200 ms de duración y una velocidad de pico sistólico inferior a 50 cm/sg).

4. *Ausencia de sonograma:* no se detecta señal de flujo alguna en el DTC. Esta situación aparece en casos muy evolucionados de ME. Para aceptarlo como válido debe ser confirmado por el mismo explorador que previamente haya observado presencia de flujo

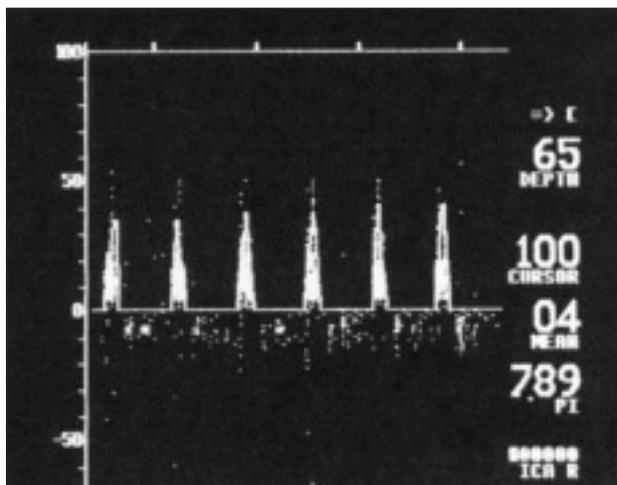


Fig. 1c.—DTC de arteria carótida interna. Patrón de espigas sistólicas aisladas. Muerte encefálica.

cerebral. En estos casos, cuando desaparecen las señales intracraneales, se puede realizar el diagnóstico de ME con el estudio de las arterias extracraneales (ACI extracraneal, arteria Carótida Común y arterias vertebrales) ya que también se puede objetivar en ellas el patrón de flujo oscilante.

Para el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral en la ME, se recomienda realizar dos exploraciones Doppler separadas al menos de un intervalo de 30 minutos, utilizar el equipo adecuado y que el explorador sea experto en la técnica.

Entre las ventajas del DTC hay que destacar que es una técnica no invasiva que se puede realizar «a pie de cama» permitiendo un control evolutivo del paciente y que no tiene interferencia con fármacos depresores del SNC. Por otra parte sus inconvenientes más importantes son: la «mala ventana sónica» que impide el paso de los ultrasonidos hasta en un 10% de la población, que explora sólo la circulación a nivel de las grandes arterias de la base del cráneo valorando situaciones hemodinámicas temporales, y que en los pacientes críticos existe gran dificultad para explorar la circulación de la fosa posterior. Aunque es una técnica con un altísimo grado de sensibilidad y especificidad se han descrito «falsos positivos» en pacientes portadores de drenaje ventricular o con craneotomía descompresiva donde a pesar de cumplir todos los criterios clínicos de ME, persistía algún tipo de flujo en las arterias intracraneales. Por otra parte, en pacientes con episodios de sangrado por rotura de un aneurisma cerebral y con aumentos muy bruscos de la PIC por otras causas se han visto patrones muy similares aun-

que no idénticos a los encontrados en la ME pero siempre de forma transitoria y que pueden modificarse tras intervenciones terapéuticas.

A pesar de las indudables ventajas del DTC para evaluar la circulación intracraneal en los pacientes sometidos a tratamiento con fármacos depresores del SNC, una Task Force de Neurosonología (World Federation of Neurology) integrada por expertos internacionales y creada para elaborar las recomendaciones diagnósticas de ME mediante DTC, exige como condiciones previas a la evaluación del Doppler, conocer la causa del coma, que esta sea de suficiente gravedad para justificar el daño permanente cerebral, descartar intoxicaciones, hipotermia, hipotensión y graves alteraciones metabólicas. Además, se requiere una exploración clínica neurológica completa realizada por dos médicos expertos que demuestre la ausencia de función troncoencefálica. Si estos prerrequisitos se cumplen y los hallazgos del DTC presentan los patrones de parada circulatoria cerebral previamente comentados en dos exámenes separados por un intervalo de 30 minutos el paciente puede ser declarado muerto sin necesidad de esperar más tiempo de observación (54). La exigencia previa de todos los prerrequisitos mencionados parece excesivamente estricta, puesto que en esos casos no sería necesario y uno se podría plantear para que realizar un DTC... pero, indudablemente en dichas recomendaciones ha pesado la filosofía de «máxima prudencia» y comentan que la declaración de muerte encefálica en casos de extracción de órganos para trasplante es una decisión de *responsabilidad personal* y que debe ser el médico encargado quien decida si se debe aplicar un método diagnóstico instrumental.

Arteriografía cerebral

La arteriografía cerebral, ha sido la prueba diagnóstica clásica para demostrar la ausencia de flujo sanguíneo cerebral y diagnosticar la muerte encefálica, siendo considerada en muchas ocasiones como el «patrón oro».

Además de la clásica arteriografía de cuatro vasos con cateterización selectiva de las dos arterias carótidas internas y las dos arterias vertebrales⁵⁵, se puede realizar la *arteriografía cerebral de troncos supra-aórticos*⁵⁶. En esta técnica, la punta del catéter se deja alojada a nivel de la aorta ascendente, lugar donde se inyecta el contraste, evitando de este modo provocar cambios artificiales en las presiones intraarteriales que puedan modificar las condiciones reales del flujo sanguíneo cerebral.

En la actualidad se realizan *angiografías por substracción digital (ASD)*, esta técnica se basa en

el cálculo digital por ordenador de alta velocidad. Las exposiciones realizadas antes y después de la administración de medios de contraste se restan instantáneamente «píxel a píxel». La manipulación de los datos permite una intensificación de las pequeñas diferencias de sombreado así como una ampliación de áreas concretas de estudio. La ASD proporciona una mejor sensibilidad de contraste, lo que permite el empleo de concentraciones mucho más bajas. Las radiografías aumentadas en forma digital, son menos detalladas que las imágenes de los angiogramas convencionales, pero las complicaciones son menos frecuentes ya que no es necesario realizar la cateterización selectiva de las arterias carótidas y vertebrales. Para el diagnóstico de ME la ASD se puede realizar inyectando el contraste tanto por vía intraarterial como por vía endovenosa, obteniéndose en ambos casos excelentes resultados⁵⁷⁻⁵⁹.

Angio-TAC helicoidal

Recientemente, algunos autores⁶⁰ realizan el diagnóstico de ME mediante angio-TAC espiral o helicoidal. Inicialmente obtienen imágenes craneales desde C1-C2 hasta vertex cada 10 mm, posteriormente y mediante un inyector automático, administran 120 ml de contraste no iónico en una vena antecubital a una velocidad de 3 ml/sg; una vez inyectado el contraste, obtienen nuevamente imágenes cerebrales a los 20 segundos para el estudio de la fase arterial y a los 54 segundos para el estudio de la fase venosa cerebral.

El diagnóstico de ME se realiza mediante la confirmación de ausencia de contraste en arteria basilar, pericallosas, arterias terminales del córtex, venas profundas y senos sagital superior y seno recto junto con una visibilidad realizada de la vena oftálmica superior. Aunque son pocos los pacientes estudiados, los autores concluyen que el angioTAC helicoidal en dos fases puede demostrar el cese de flujo sanguíneo cerebral y la parada circulatoria cerebral que acompaña a la ME, de igual forma que hasta ahora se hacía por arteriografía convencional, siendo esta técnica más barata, menos invasiva y con la ventaja de que se puede realizar en menos tiempo.

Angiogammagrafía cerebral con Tc99-HMPAO

A finales de la década de los ochenta se desarrollaron una serie de radiofármacos lipofílicos, o difusibles que podían atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) intacta y no tenían las limitaciones

diagnósticas que presentaban los trazadores no difusibles. El comportamiento diagnóstico de estos radiofármacos es similar, siendo utilizado mayoritariamente en la actualidad el Tc99-HMPAO (hexametilpropilenoamina-oxima) por su menor coste y mayor disponibilidad en los Servicios de Medicina Nuclear^{42, 43, 61-66}. Entre las características de estos trazadores hay que destacar que atraviesan la BHE intacta de forma proporcional al flujo sanguíneo regional y que son altamente liposolubles presentando una intensa captación cerebral. Posteriormente a su captación cerebral, sufren cambios en el pH, que los convierten en moléculas no lipofílicas por lo que muestran una prolongada retención cerebral sin sufrir una metabolización significativa.

Técnica

- Se realiza un control de calidad *in vitro* para comprobar que el radiofármaco utilizado, tiene al menos, un 85% de formas lipofílicas y garantizar la calidad de las imágenes obtenidas.

- A través de un catéter venoso central se inyecta el Tc99-HMPAO, utilizando una dosis de 20 mCi en adultos y al menos 5 mCi en niños.

- Fase angiogramagráfica: Se realiza en proyección anterior, obteniendo una imagen por segundo durante el primer minuto postinyección. En esta fase inicial de angiograma isotópico, se estudia el FSC observándose actividad en ambas arterias carótidas que van progresando hacia la base del cráneo, polígono de Willis y finalmente arterias cerebrales medias y anteriores.

- A los cinco minutos de la fase anterior y en proyección anterior, lateral derecha e izquierda se obtienen las imágenes llamadas estáticas o planares.

El diagnóstico de ME se realiza en base a dos criterios:

1. Ausencia de perfusión a través de las arterias carótidas internas durante la fase angiogramagráfica.

2. Ausencia completa de captación del radiotrazador en los hemisferios cerebrales y en la fosa posterior, conociéndose esta imagen como el signo del «cráneo hueco» (fig. 2).

La angiogramagrafía cerebral es una técnica con sensibilidad y especificidad del 100% (61), no tiene interferencia con fármacos depresores del SNC y es poco invasiva pero es una técnica de uso limitado ya que no está disponible las 24 horas del día ni se puede realizar en todos los hospitales; además presenta los inconvenientes propios de tener que trasladar fuera de la UCI a un paciente crítico con ventilación mecánica.

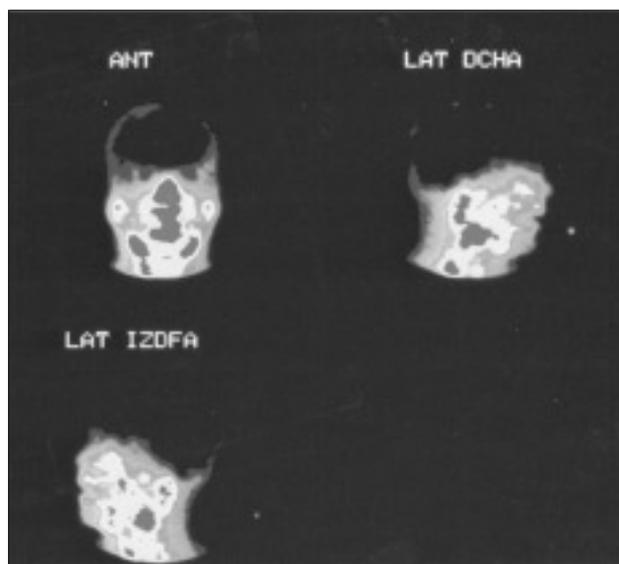


Fig. 2.—Gammagrafía cerebral con ^{99m}Tc-HMAO. Imágenes planares en proyección anterior, lateral derecha e izquierda con ausencia de captación parenquimatosa tanto a nivel de hemisferios cerebrales como en fosa posterior. Se observa el signo del «craneo hueco». Diagnóstico: muerte encefálica. (Estudio realizado en el Servicio de Medicina Nuclear II del Hospital Central de Asturias.)

LEGISLACIÓN

El día 4 de enero del año 2000 se publica en el BOE el *Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos*¹¹. Este nuevo Real Decreto —de larga y difícil gestación— ha supuesto finalmente, la modernización de una disposición reglamentaria deficitaria, estrecha y anticuada que regulaba en España desde el año 1980 algunos aspectos de la extracción y trasplante de órganos¹². En este nuevo Real Decreto se realiza una importante actualización, incorporando entre otras cosas, los últimos conocimientos científicos en materia de diagnóstico neurológico hecho que facilita enormemente la labor clínica diaria. Entre las nuevas aportaciones (ver tabla III), hay que destacar las siguientes:

1. *Especificación y definición de la muerte diferenciando claramente la muerte por criterios cardiopulmonares y la muerte por criterios neurológicos.*

La Ley 30/1979 (12) establece que la extracción de órganos puede realizarse previa comprobación de la muerte, sin embargo en su desarrollo, el Real Decreto del año 1980 reglamentaba tan sólo la obten-

Tabla III. Aportaciones del Real Decreto 2070/1999

1. Define la muerte siguiendo criterios cardiorrespiratorios y neurológicos.
2. En los casos de ME específica cuando debe ser registrada la hora del fallecimiento.
3. Incorpora amplios protocolos diagnósticos actualizados.
4. Específica la patología primariamente infratentorial.
5. Permite realizar el diagnóstico sin pruebas instrumentales.
6. Incluye criterios diagnósticos específicos para la población infantil.
7. Facilita la futura actualización de los protocolos diagnósticos.

ción de órganos procedentes de cadáveres en situación de muerte encefálica. Existía pues, una cierta laguna en la legislación al no recoger los donantes en asistolia. En este sentido, el nuevo Real Decreto en su artículo 10 *Extracción de órganos de fallecidos*, el apartado 2, contempla que la muerte del individuo podrá certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o del cese irreversible de las funciones encefálicas y que será registrada como hora de fallecimiento, aquella en que se completó el diagnóstico de la muerte.

Se introduce, y especifica claramente las dos situaciones clínicas que pueden llevar a la muerte, y consecuentemente, la obtención de órganos para trasplante procedente tanto de cadáveres en situación de muerte encefálica como en situación de parada cardíaca. Efectivamente, tanto a efectos científicos como legales la muerte del individuo, es una sola, por mucho que en las últimas décadas el desarrollo de la ventilación mecánica y el soporte cardiocirculatorio realizado en las Unidades de Cuidados Intensivos permita crear verdaderos cadáveres latentes y esta «nueva» forma de morir, conocida como muerte encefálica.

Al especificar que «será registrada como hora de fallecimiento del paciente la hora en que se completó el diagnóstico de la muerte», el espíritu del legislador es claramente intencionado en el sentido de remarcar que en el caso de la muerte encefálica, la muerte del individuo se produce cuando se confirma el diagnóstico neurológico y NO cuando ocurre la asistolia. En este sentido, se mantiene una concordancia con las recomendaciones expresadas por la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias^{9,10,14,67}. Por lo tanto, una vez que se ha diagnosticado la muerte encefálica, y certificado el *exitus*, de forma consecuente, si el fallecido no es donante de órganos, se debe proceder a retirar la ventilación mecánica. En estos casos al sujeto se le retiran las medidas de so-

porte por que ha fallecido, lo que es muy diferente de que la asistolia y el *exitus* se produzcan a consecuencia de la retirada de la ventilación artificial.

2. *Incorporación de protocolos para realizar el diagnóstico de la muerte tanto siguiendo criterios cardiorrespiratorios como neurológicos.*

En el caso de ME, el certificado de la muerte será firmado por tres médicos entre los que debe figurar un Neurólogo o Neurocirujano y el jefe (o su sustituto) de la unidad médica donde se encuentre ingresado el donante. En ningún caso, los médicos firmantes podrán pertenecer al equipo quirúrgico extractor o trasplantador.

Con respecto al diagnóstico de ME, en el Anexo I «Protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos de donantes fallecidos» se especifican y detallan ampliamente las condiciones clínicas que debe cumplir el paciente antes de ser sometido a la exploración, que condiciones diagnósticas imprescindibles ha de cumplir, y que exploración clínica neurológica se debe realizar. En este último aspecto se concretan claramente los reflejos troncoencefálicos que deben ser explorados. Como novedad, se incorpora como obligatorio el *test de Atropina* y en el desarrollo del *Test de Apnea* se concreta en 60 mm de Hg el nivel mínimo de PaCO₂ que se debe alcanzar al finalizar la desconexión del respirador.

En el apartado 3, y con respecto al período de observación que en el anterior reglamento era siempre obligatorio de 6 horas, en la nueva normativa, este tiempo se flexibiliza de acuerdo a los conocimientos científicos actuales y el legislador permite realizar una valoración individual de cada caso clínico, teniendo en cuenta el tipo y la gravedad de la causa del coma. Esta licencia, tiene una gran importancia en la práctica clínica diaria puesto que permite al médico encargado un abordaje más individualizado, acortando el período de observación cuando así lo considere necesario (casos de daños catastróficos intracraneales o utilización de pruebas diagnósticas instrumentales).

Poder disminuir el período de observación, evita un mantenimiento hemodinámico prolongado del donante que en ocasiones puede provocar un deterioro funcional o la pérdida de los órganos trasplantables. En un estudio multicéntrico sobre ME en las UCIs españolas⁶⁸ el 6% de los donantes de órganos presentaban una parada cardíaca durante el período de observación obligatorio de seis horas.

Ajustar de forma individual el período de observación, no resta seguridad al diagnóstico de ME y sí evita a las familias prolongar situaciones llenas de angustia y ansiedad a la vez que representa una optimización de recursos, evitando ocupación de camas y cargas asistenciales innecesarias.

3. *Permite realizar el diagnóstico de ME basándose únicamente en una exploración clínica neurológica.*

Inicialmente, una gran mayoría de protocolos diagnósticos y criterios clásicos^{3,6} exigían o recomendaban la realización de un EEG u otra prueba diagnóstica instrumental para confirmar la ME; sin embargo, en las últimas décadas se ha ido acumulando una gran experiencia lo que ha permitido un mayor conocimiento sobre esta entidad. En la actualidad se acepta, que desde un punto de vista exclusivamente científico, para confirmar la ME no es imprescindible realizar test diagnósticos instrumentales.

Por lo tanto, siempre que se cumplan una serie de precondiciones clínicas generales, la causa del coma esté claramente establecida, las lesiones sean de suficiente gravedad y se realice una exploración clínica neurológica sistemática, completa y extremadamente rigurosa se puede confirmar el diagnóstico de ME sin necesidad de realizar obligatoriamente una prueba diagnóstica instrumental. Esta afirmación general, tiene sus excepciones que vienen perfectamente recogidas en el apartado 2.5 «Condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de Muerte Encefálica». Estas situaciones especiales son:

- Pacientes con graves destrozos del macizo craneofacial o cualquier otra circunstancia que impida la exploración de los reflejos troncoencefálicos.
- Intolerancia al test de la apnea.
- Hipotermia (temperatura central inferior a 32° C).
- Intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del Sistema Nervioso Central.
- Niños menores de un año de edad.

Además de las condiciones referidas en el apartado 2.5, las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico son obligatorias cuando no exista una lesión destructiva cerebral demostrada por evidencia clínica o neuroimagen y cuando la lesión causal del coma sea primariamente infratentorial. Ha sido importante la inclusión de esta última situación clínica ya que en España el concepto de ME aceptado es el de «todo el encéfalo» o *whole brain* a diferencia del criterio de muerte troncoencefálico o *brainstem death*, concepto aceptado en el Reino Unido⁵. Esta matización evita la laguna de la patología primariamente infratentorial que no es recogida en el código británico. La inclusión como excepción de la patología de fosa posterior, también se encuentra incorporada en las recomendaciones diagnósticas alemanas⁷.

Con el fin de complementar el diagnóstico y en algunos casos acortar el período de observación se

recomienda la realización de alguna prueba instrumental. En este sentido se permite que sea el médico responsable quien decida según sus recursos, disponibilidades hospitalarias y las aportaciones diagnósticas de cada técnica la elección de una u otra prueba. Esta es una modernización evidente con respecto al anterior Real Decreto donde sólo se contemplaba explícitamente el EEG como exploración instrumental.

4. Protocolos diagnósticos para la población pediátrica:

El período de observación y las pruebas instrumentales necesarias, varían en la población infantil dependiendo de su edad, por lo que se han dividido en cuatro grupos:

- Neonatos pretérmino.
- Recién nacidos a término hasta dos meses.
- Desde dos meses a un año.
- Entre uno y dos años.

En cada uno de estos grupos se concreta el período de observación, así como los test diagnósticos instrumentales necesarios. La nueva normativa recoge y especifica claramente como debe realizarse el diagnóstico de muerte encefálica en los niños y sus peculiaridades, algo que no se había contemplado hasta la actualidad.

Por último, algo muy importante de cara al futuro es que en la Disposición Final Tercera. *Actualizaciones de los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos en donantes fallecidos*, se deja una puerta fácil abierta al progreso y se considera la posibilidad de ir actualizando los protocolos diagnósticos de ME según se produzcan avances en el conocimiento científico. A tal efecto, se necesitará un dictamen previo de la Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, siendo posteriormente estas modificaciones promulgadas y publicadas en el «Boletín Oficial del Estado». En este sentido se intenta impedir como ocurre muy frecuentemente, un gran desfase entre la ley y los avances científico-técnicos en la materia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mollaret P, Goulon M: Le coma dépassé. *Rev Neurol* 101: 3-15, 1959.
2. Wertheimer P, Jouvét M, Descotes J: A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans le coma avec arret respiratoire traités par respiration artificielle. *Press Med* 67: 87-88, 1959.
3. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of Harvard medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 205: 85-88, 1968.
4. Mohandas A, Chou S: Brain death. A clinical and pathological study. *J Neurosurg* 35: 211-218, 1971.
5. Diagnosis of brain death. Conference of Royal Colleges and Faculties of The United Kingdom. *The Lancet* 13: 1069-1070, 1976.
6. Guidelines for the determination of Death. Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA* 246: 2184-2186, 1981.
7. Frowein RA, Ganshirt H, Richard KE, Hamel E, Haupt WF: Kriterien des Hirntodes: 3. Generation. *Anasth Intensivther Notfallmed* 22: 17-20, 1987.
8. Halevy A; Brody Baruch. Brain death: Reconciling definitions, criteria, and Test. *Ann Inter Med* 119: 519-525, 1993.
9. Sociedad Española de Neurología. Diagnóstico neurológico de la muerte cerebral. Dictamen Candanchú, 1993. *Quadern Caps* 20: 45-46, 1994.
10. Conclusiones de la III Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Muerte Encefálica en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 24: 193-197, 2000.
11. Real Decreto 2070/1999, de 30 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. *BOE* 3/2000 de 04-01-2000. p. 179-190.
12. Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero que desarrolla la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre Extracción y Trasplante de órganos.
13. Haupt WF, Rudolf J: European brain death codes: a comparison of national guidelines. *J Neurol* 246: 432-437, 1999.
14. Escalante JL, Escudero D: Introducción. Muerte Encefálica en UCI. *Med Intensiva* 24: 95-96, 2000.
15. Escalante JL, Escudero MD, Nolla M, Navarro A y Grupo de Trabajo de Trasplantes de la SEMICYUC: Muerte encefálica en UCI: epidemiología y métodos diagnósticos. En: *Libro de Ponencias XXXI Congreso Nacional de la SEMIUC*. Castellón. 631-640, 1996.
16. Escudero Augusto D. Diagnóstico clínico de muerte encefálica. Prerrequisitos y exploración neurológica. *Med Intensiva* 24: 106-115, 2000.
17. Escalante JL: Métodos diagnósticos de muerte cerebral. En: Navarro Izquierdo A. *Donación y Trasplante en Cuidados Intensivos*. Barcelona: Editorial MCR. p. 1-17, 1993.
18. Eelco FM Wijdicks: Determining brain death in adults. *Neurology* 45: 1003-1011, 1995.
19. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice parameters for determining brain death in adults (Summary statement). *Neurology* 45: 1012-1014, 1995.
20. Wijdicks EFM: The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 344: 1215-1221, 2001.
21. Powner DJ, Darby JM, Grenvik A: Controversias en la certificación de la muerte cerebral. En: Shoemaker. *Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. Madrid: Editorial Panamericana. p. 1579-1583, 1996.
22. Dobb GJ, Weekes JW: Clinical confirmation of brain death. *Anaesth Intens Care* 23: 37-43, 1995.
23. Marks SJ, Zisfein J: Apneic oxygenation in apnea test for brain death: a controlled trial. *Arch Neurol* 47: 1066-1068, 1990.
24. Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S, Modling D: Apnea testing for the determination of brain death: a modified protocol. *J Neurosurg* 76: 1029-1031, 1992.
25. Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SE: Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology* 55: 1045-1048, 2000.
26. Ivan LP: Spinal reflexes in cerebral death. *Neurology* 23: 650-652, 1973.
27. Martínez-Martín P, Martínez Sarriés FJ: Actividad motora espontánea y refleja en la muerte cerebral. *Neurología* 9: 407-409, 1994.

28. Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, Saizar R, Garretto NS: Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology* 54: 221-223, 2000.
29. Pennefather SH, Dark JH, Bullock RE: Haemodynamic responses to surgery in brain-death organ donors. *Anaesthesia* 48: 1034-1038, 1993.
30. Vaghadia H: Atropine resistance in brain dead organ donors. *Anesthesiology* 65: 711, 1986.
31. Darby J, Yonas H, Brenner RP: Brainstem death with persistent EEG activity: evaluation by xenón-enhanced computed tomography. *Crit Care Med* 15: 519-521, 1987.
32. Ogata J, Imakita M, Yutani C, Miyamoto S, Kikuchi H: Primary brainstem death: a clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51: 646-650, 1988.
33. Task Force on Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics* 80: 298-299, 1987.
34. Kuwagata Y, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T: Hemodynamic response with passive neck flexión in brain death. *Neurosurgery* 29: 239-241, 1991.
35. Conci F, Procaccio F, Arosio M, Boselli L: Viscero-somatic and viscerovisceral reflexes in brain death. *J of Neurol, Neurosurg Psychiatry* 49: 695-698, 1986.
36. Danzl DF, Pozos RS: Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 331: 1756-1760, 1994.
37. Thompson AE, Sussman JB: Brevium intoxication resembling clinical brain death. *Crit Care Med* 17: 194, 1989.
38. Yang KL, Dantzer DR: Reversible brain death: A manifestation of amitriptyline overdose. *Chest* 99: 1037, 1991.
39. Russo H, Bressolle F: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Thiopental. *Clin Pharmacokinet* 35: 95-134, 1998.
40. Grattan-Smith PJ, Butt W: Suppression of brainstem reflexes in barbiturate coma. *Arch Dis Chil* 69: 151-152, 1993.
41. Stover JF, Lenzlinger PM, Stocker R, Morganti-Kossmann M, Imhof HC, Trenz O: Thiopental in CSF and serum correlates with prolonged loss of cortical activity. *Eur Neurol* 39: 223-228, 1998.
42. Schlake HP, Bottger IG, Grottemeyer KH, Husstedt IW, Brandau W, Schober O: Determination of cerebral perfusión by means of planar brain scintigraphy and ^{99m}Tc-HMPAO in brain death, persistent vegetative state and severe coma. *Intensive Care Med* 18: 76-81, 1992.
43. Schauwecker DS: ^{99m}Tc-HMPAO brain survival study reveals flow to the cerebrum but none to the cerebellum. *Clin Nucl Med* 17: 984-985, 1992.
44. American Electroencephalographic Society: Guideline three: minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol* 11: 10-13, 1994.
45. Paniagua-Soto J, Piñero Benítez M: Muerte encefálica: ¿cuál es el valor diagnóstico de los potenciales evocados multimodales? *Med Intensiva* 24: 124-134, 2000.
46. Facco E, Casartelli LM, Munari M, Toffoletto F, Baratto F, Giron GP: Short latency evoked potentials: new criteria for brain death? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 53: 351-353, 1990.
47. Machado C: Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for an early diagnosis of brain death. *J Neurosurg Sciences* 37: 125-131, 1993.
48. Domínguez JM, Barrera JM, Rivera MV, García C: Sonografía Doppler transcraneal: su utilidad en el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral que acompaña a la muerte encefálica. *Med Intensiva* 24: 151-160, 2000.
49. Dávalos A, Rodríguez-Rago A, Mate G, Molins A, Genis D, González JL y cols.: Valor del examen Doppler Transcraneal en el diagnóstico de muerte cerebral. *Med Clin* 100: 249-252, 1993.
50. Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, Tatemichi TK, Lennihan L, Duterte DI y cols.: The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology* 40: 300-303, 1990.
51. Powers AD, Graeber MC, Smith RR: Transcranial Doppler ultrasonography in the determination of brain death. *Neurosurgery* 24: 884-889, 1989.
52. Newell DW, Grady MS, Sirotta P, Winn HR: Evaluation of brain death using transcranial Doppler. *Neurosurgery* 24: 509-513, 1989.
53. Application of transcranial Doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 25: 822-828, 1999.
54. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell D, Von Reutern GM, Shiogai T, Smith R: Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography. Task Force Group on cerebral death of the Neurology Research Group of the World Federation of Neurology. *Journal of the Neurological Sciences* 159: 145-150, 1998.
55. Kricheff I, Pinto S, George AE, Braunstein P, Korein J: Angiographic findings in brain death. *Ann NY Acad Sc* 315: 168-183, 1978.
56. Greitz T, Gordon E, Kolmodin G, Widen L: Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death. *Neuroradiology* 5: 13-19, 1973.
57. Braun M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxionnat R, Picard L: Intravenous angiography in brain death: report of 140 patients. *Neuroradiology* 39: 400-405, 1997.
58. Louvier N, Combes JC, Nicolás F, Freysz M, Wilkening M: Cerebral angiography must have medicolegal value for brain death confirmation in France. *Transplant Proceedings* 28: 377, 1996.
59. Millán JM, Campollo J: Valor diagnóstico de la angiografía cerebral en la confirmación de la muerte encefálica. Ventajas e inconvenientes. *Med Intensiva* 24: 135-141, 2000.
60. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherine MF, Soullillou JP: Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 641-647, 1998.
61. González FM, De la Riva A, Vallejo JA, Robles JC, Infante de la Torre JR, Delgado F y cols.: Medicina Nuclear y diagnóstico de muerte encefálica: angiogramografía cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO. Sensibilidad y especificidad diagnóstica. *Med Intensiva* 24: 143-150, 2000.
62. De la Riva A, González FM, Llamas JM, Latre JM, Jiménez Heffernan A, Vidal E y cols.: Diagnosis of brain death: superiority of perfusión studies with ^{99m}Tc-HMPAO over conventional radionuclide cerebral angiography. *Brit J Radiol* 65: 289-294, 1992.
63. Facco E, Zucchetta P, Munari M, Baratto F, Berh AU, Gregianin M y cols.: ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 24: 911-919, 1998.
64. Wieler H, Marohl K, Káiser KP, Klawki P, Frösler H: ^{99m}Tc-HMPAO cerebral scintigraphy a reliable, noninvasive method for determination of brain death. *Clin Nucl Med* 18: 104-109, 1993.
65. Escudero D: Diagnóstico de muerte encefálica mediante angiogramografía cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO. En: Gómez Rubí JA (ed.). *Libro de Congresos XXX Congreso SEMIUC*. Murcia. p. 581-590, 1995.
66. Llana B, Núñez R, Roiz C, Sánchez A, Raigoso FP, Escudero D y cols.: Determination of brain death with ^{99m}Tc-HMPAO brain scan. *Eur J Nucl Med* 26 (9): 1134, 1999.
67. P. Marsé: Muerte encefálica y toma de decisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 24: 189-192, 2000.
68. Escalante JL, Escudero MD, Nolla M, Navarro A y Grupo de Trabajo de Trasplantes de la SEMIUC: Muerte encefálica: Epidemiología y métodos diagnósticos. En: *Libro de Ponencias XXXI Congreso Nacional de la SEMIUC*. Castellón. p. 631-640, 1996.