Revisión narrativa
Med Int Méx 2022; 38 (4): 868-876.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4527

Criterios clínicos de muerte encefálica

Clinical criteria of brain death.

Jacob García-Regalado,[1] José Juan Escoto-López[2]

Resumen

La muerte encefálica es un concepto muy conocido, pero poco comprendido. Un diagnóstico impreciso de muerte encefálica conlleva repercusiones médicas, sociales, jurídicas y personales, por ello, actualmente, se sugiere que sea un médico especialista con afinidad a la atención de pacientes críticos quien establezca el diagnóstico. El objetivo de este artículo es proveer una adecuada comprensión del diagnóstico clínico de muerte encefálica, con insistencia en la importancia de la exploración física en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Muerte encefálica; diagnóstico.

Abstract

Brain death is a known concept, but poorly understood. An inaccurate diagnosis of brain death provokes medical, social, juristic and personal consequences; therefore, it is suggested that a specialist physician should be on charge of the diagnosis. The objective of this review is to provide an adequate comprehension of the clinical diagnosis of brain death and make emphasis in the importance of clinical examination in these patients.

KEYWORDS: Brain death; Diagnosis.

[1] Departamento de medicina crítica. Hospital General de Zona núm. 21, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tepatitlán de Morelos, Jalisco, México.
[2] Departamento de Salud Mental. Psiquiatría, Hospital General Acámbaro Miguel Hidalgo, Acámbaro, Guanajuato, México.

Recibido: 14 de julio 2020

Aceptado: 2 de noviembre 2020

Correspondencia
Jacob García Regalado
jgr71421@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
García-Regalado J, Escoto-López JJ. Criterios clínicos de muerte encefálica. Med Int Méx 2022; 38 (4): 868-876.

ANTECEDENTES

¿Qué es la muerte? Trazar una línea entre un paciente que ya ha fallecido y aquél que sigue vivo es más difícil de lo que podría pensarse. Antes de la medicina moderna, la idea de poder enterrar a pacientes aún con vida ha alimentado la imaginación de escritores famosos como Edgar Allan Poe en su obra "el entierro prematuro". Desafortunadamente, evidencia histórica hace pensar que, sin duda, algunas personas fueron enterradas de manera prematura.[1] Existen textos médicos que datan del siglo XIX que comentan la importancia que tiene declarar correctamente muerta a una persona, por la preocupación de un entierro prematuro.[2]

La definición de la muerte se ha vuelto más compleja. Durante mucho tiempo reconocida como el cese irreversible de las funciones cardiacas y pulmonares, ahora, el cese de la función cardiaca no puede tomarse como un signo inequívoco de muerte, ya que con las técnicas de circulación extracorpórea para cirugía cardiaca, reanimación cardiopulmonar y trasplante cardiaco, un paciente puede seguir viviendo largos periodos con el corazón detenido o, incluso, sin su propio corazón nativo.

Para la Real Academia Española, la muerte se define como "cesación o término de la vida", en una acepción más poética, la refiere como la "separación del cuerpo y el alma".[3] En la actualidad hablar de muerte requiere referirse al cese irreversible del órgano que nos da identidad como seres humanos: el cerebro. Por ende, cabe recalcar que un diagnóstico impreciso de muerte encefálica conlleva repercusiones médicas, sociales, jurídicas y personales.[4] El objetivo de esta revisión es presentar con la evidencia clínica más reciente la definición actual de muerte encefálica y los criterios clínicos requeridos para su diagnóstico adecuado.

DEFINICIÓN DE MUERTE ENCEFÁLICA

La definición actual de muerte encefálica (ME), y la más aceptada de manera internacional al menos, fue acuñada formalmente en 1995 y actualizada en 2010 por la Academia Americana de Neurología (AAN), definida como el cese irreversible de la función de todo el cerebro, incluyendo el tallo cerebral.[5] Esta definición implica que una persona puede haber fallecido aun cuando su corazón y sus pulmones sigan funcionando, dicha situación resulta muy intuitiva para personas con adiestramiento médico, pero puede resultar muy traumática y confusa para los familiares de un paciente con muerte encefálica. El adecuado manejo de esta información puede ser muy útil en temas de trasplante de órganos.[6]

¿Qué se requiere para establecer el diagnóstico de muerte encefálica?

La determinación del diagnóstico de muerte encefálica es un tema complejo por sus implicaciones éticas, sociales y legales. No existe un acuerdo internacional acerca de los requisitos necesarios para determinar que un paciente tiene muerte encefálica, por lo que la respuesta es diferente dependiendo del continente y del país en el que nos encontremos.

En México, la Ley General de Salud en su artículo 344 establece que: "Los signos clínicos de muerte encefálica deberán corroborarse por cualquiera de las siguientes pruebas: Electroencefalograma que demuestre ausencia total de actividad eléctrica, corroborado por un médico especialista, o cualquier otro estudio de gabinete que demuestre en forma documental la ausencia permanente de flujo encefálico arterial".

La actualización más reciente de la guía de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de México (CENETEC) recomienda

que la determinación de la muerte encefálica se realice utilizando los criterios clínicos de la AAN propuestos en 2010.[7] Dichos criterios son clínicos y necesarios para poder determinar la muerte encefálica en un paciente, se validaron en 1995 y siguen siendo vigentes. La razón por la cual han superado la prueba del tiempo es muy simple e importante, y es que cuando se cumplen en pacientes adultos, no existen aún reportes de recuperación neurológica.[5] Además de cumplir con los criterios clínicos, para declarar la muerte encefálica en territorio nacional mexicano debe recurrirse a una de las llamadas pruebas auxiliares confirmatorias.

¿Quién es el médico idóneo para establecer el diagnóstico de muerte encefálica?

Cualquier médico puede establecer el diagnóstico de muerte encefálica;[5] sin embargo, se recomienda que sea un especialista con afinidad y adiestramiento en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos, se sugiere preferentemente que lo establezca un neurólogo, neurocirujano, intensivista, internista o urgenciólogo. Si ha sido adecuadamente entrenado, también se sugiere que lo establezca el médico coordinador hospitalario de donación de órganos.[7]

CRITERIOS CLÍNICOS DE MUERTE ENCEFÁLICA

En 1995, la AAN insistió en la necesidad de encontrar tres signos clínicos en *todos* los pacientes en quienes se sospeche muerte encefálica: *estado de coma*, *ausencia de reflejos de tallo cerebral* y *apnea*.[8] Cualquier paciente que no cumpla con estos signos clínicos, *NO* tiene muerte encefálica. Estos criterios siguen vigentes y no han sido invalidados jamás. Como se mencionó anteriormente, aún no existen reportes de pacientes que muestren recuperación de la función cerebral después de haber cumplido estos criterios.[5]

Es importante tomar en cuenta algunos requisitos previos a la valoración clínica de un paciente con sospecha de muerte encefálica, ya que hay estados clínicos que simulan la muerte y es posible que hayan sido la causa por la que previamente se realizaron entierros prematuros. El clínico debe estar familiarizado con ellos antes de continuar con la sospecha y valoración de muerte encefálica en un paciente. Las condiciones clínicas que pueden simular la muerte son: síndrome de enclaustramiento (también conocido como síndrome de Montecristo por el personaje de la novela de Alejandro Dumas), enfermedades de la unión neuromuscular (por ejemplo síndrome de Guillain-Barré), hipotermia e intoxicación por múltiples drogas y medicamentos.[9] Los principales medicamentos de uso médico hospitalario que deben tomarse en cuenta antes de sospechar muerte encefálica se enlistan en el **Cuadro 1**.

Antes de iniciar una exploración física intencionada al diagnóstico de muerte encefálica deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos:

- Establecer, en caso de que sea posible, la causa del estado de coma, lo que muchas veces puede saberse a través de la historia clínica, la exploración física y con estudios de imagen (tomografía computada, resonancia magnética, etc.).
- Excluir la existencia de algún fármaco que pudiera ser la causa del estado de coma, de manera ideal, debe descartarse con concentraciones séricas de los medicamentos a los que el paciente estuvo sometido; asimismo, si la historia clínica es concordante con antecedente de abuso de sustancias, debe descartarse su presencia en el organismo que pudiera ser la causa del estado de coma.
- Asegurarse de que no existe efecto de relajación muscular, una prueba de tren de cuatro es bastante útil en este aspecto.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4527

Cuadro 1. Propiedades farmacocinéticas de medicamentos comúnmente prescritos en la unidad de cuidados intensivos que pueden alterar la exploración neurológica

Medicamento	Mecanismo de acción	Metabolismo	Vida media	Comentarios
Midazolam	Promueve la acción del GABA[18]	Metabolismo hepático principalmente[18]	1-4 horas[19]	En pacientes cirróticos su vida media aumenta considerablemente. En pacientes con insuficiencia renal puede prolongarse su eliminación. La hipotermia disminuye su tasa de eliminación[19]
Fenobarbital	Se unen a receptor GABA[20]	Metabolismo hepático principalmente[20]	2-7 días[9]	Su eliminación es fundamentalmente renal[20]
Cisatracurio	Actúa a nivel de la unión neuromuscular. Es un antagonista competitivo de los receptores de acetilcolina[21]	Síntesis de Hoffman	1-6 horas[21]	Sus metabolitos disminuyen el umbral de crisis convulsivas, aunque es una complicación poco frecuente[21]
Propofol	Modulación positiva de la función inhibitoria del GABA a través de sus receptores[22]	Hepático principalmente[22]	30-60 minutos[22]	La hipotermia disminuye su eliminación[19]
Buprenorfina	Unión a receptores mu[23]	Hepático[24]	20-73 horas[25]	Es depresor del sistema respiratorio. Principalmente eliminado a través de heces fecales[24]
Fentanil	Unión a receptores mu[26]	Hepático[26]	219 minutos[26]	Es 50 a 100 veces más potente que la morfina. Puede provocar depresión respiratoria. Dosis acumulativas prolongan la sedación y la depresión respiratoria[26]

GABA: ácido gamma-aminobutírico.

- Descartar la existencia de alteraciones en los electrólitos, en el equilibrio ácido base y que el paciente no tenga alteraciones endocrinológicas severas.
- Asegurarse de que el paciente no está en hipotermia.
- Mantener una presión arterial sistémica de al menos 100 mmHg.[5]

EXPLORACIÓN DEL ESTADO CLÍNICO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE MUERTE ENCEFÁLICA

Describiremos cómo explorar los tres signos clínicos de muerte encefálica: *estado de coma*, *ausencia de reflejos de tallo* y *prueba de apnea*.

Estado de coma

Los reflejos de respuesta a estímulos dolorosos en las extremidades y en la cara deben estar ausentes después de realizar presión en la región supraorbitaria, malar y en la articulación temporomandibular.[7,10]

En esta parte de la exploración, debe tenerse cuidado con no confundir respuestas de tallo cerebral con otros reflejos espinales. El más famoso de ellos es el denominado "signo de Lázaro" (llamado así por el famoso personaje

bíblico resucitado por Jesucristo). El signo consiste en la flexión rápida de los brazos hacia el pecho del paciente, aducción de los hombros y en algunas ocasiones llevarse las manos debajo de la barbilla. Los brazos regresan a los costados del paciente en ocasiones de manera asimétrica. Estos movimientos se producen por varios minutos de hipoxia.[11] No es nada recomendable que los familiares estén presentes cuando se realiza una prueba da hipoxia al paciente.

Este tipo de reflejos en los pacientes con muerte encefálica son reflejos espinales, no indican actividad cerebral ni de tallo,[10,12] sin embargo, son poco conocidos y el médico que determina la muerte encefálica debe conocer su existencia y estar familiarizado con ellos.

Reflejos de tallo cerebral

Podemos dividirlos de la siguiente manera para su exploración física:

a. Reflejos pupilares.
b. Movimientos oculares.
c. Respuesta motora facial.
d. Reflejos faríngeos y traqueales.

Reflejos pupilares

No debe existir reflejo fotomotor directo ni consensuado, debe existir dilatación bilateral de las pupilas. Los pacientes con muerte encefálica usualmente tienen un diámetro pupilar de entre 4 y 6 mm. Debe tomarse en cuenta que traumatismos a la córnea o al globo ocular pueden producir pupilas no reactivas a la luz. En la historia clínica deben considerarse las anormalidades previas en el iris o efectos de cirugías.[10]

Existen algunos fármacos que pueden causar cambios en el tamaño de las pupilas, la atropina aplicada en la pupila puede mantenerla dilatada y no reactiva a la luz durante varias horas. Si se aplica atropina vía sistémica, aun si es intravenosa, no parece tener una marcada influencia en la respuesta pupilar.[13] Dosis elevadas de opiodes resultan en diámetro pupilar de 2-3 mm con escasa respuesta al reflejo pupilar.[14]

Movimientos oculares

Deben valorarse dos reflejos, el oculocefálico y prueba de temperatura. Estos reflejos están ausentes en los pacientes con muerte encefálica.

Reflejo oculocefálico: se evoca con un rápido y vigoroso movimiento volteando la cabeza desde una posición media a 90 grados, primero hacia un lado y luego hacia el otro. Normalmente esto resulta en una desviación hacia el lado opuesto de los ojos donde se movió la cabeza; la apertura palpebral y los movimientos oculares verticales y horizontales deben estar abolidos en la muerte encefálica.[8,10] Esta prueba no debe realizarse si se sospecha lesión en el cuello, especialmente en fracturas cervicales.

Algunos médicos llaman de manera poética a las pruebas de los movimientos oculares "ojos de muñeca".

Prueba de temperatura: consiste en no presentar desviación de los ojos posterior a irrigar 50 cc de agua fría dentro del pabellón auricular del paciente. Se debe esperar 5 minutos entre las pruebas de cada lado. Esta prueba no debe realizarse si ocurre ruptura timpánica, por lo que la membrana timpánica debe valorarse antes de hacerla.[8,10]

Respuesta motora facial

Consiste en valorar el reflejo corneal y movimientos mandibulares o faciales (gesticulaciones) cuando se aplican puntos dolorosos. El reflejo

https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4527

corneal puede lograrse tocando la córnea con un objeto romo y preferentemente estéril. Las gesticulaciones son evocadas presionando puntos de dolor, aplicando presión en el lecho ungueal, en los cóndilos de la articulación temporomandibular, el puente de la nariz o la región supraorbital.[8]

Reflejos faríngeos y traqueales

Debe explorarse el reflejo nauseoso y tusígeno. El reflejo nauseoso se explora colocando un abatelenguas en la faringe posterior. El reflejo tusígeno puede explorarse aspirando a través del tubo endotraqueal. En pacientes con muerte encefálica ambos reflejos deben estar ausentes.[8]

Prueba de apnea

Realizada de la manera correcta, la prueba de apnea es segura para el paciente y, en caso de mostrar deterioro clínico, la prueba debe detenerse. La razón por lo cual el paciente no pierde saturación, pero sí manifiesta hipercapnia es porque la cánula de oxígeno a flujo libre insertada en la carina promueve la oxigenación de la sangre (el oxígeno entra a la sangre por difusión), pero al no haber movimientos respiratorios, el resultado es hipercapnia sin hipoxemia.

No existe un acuerdo universal acerca de cómo realizar la prueba de apnea,[5] por lo que describimos la prueba utilizada por la AAN en 1995.

- Desconectar al paciente del ventilador.
- Administrar flujo de oxígeno continuo al 100% a razón de 6 L/min, preferentemente colocar una cánula de oxígeno a nivel de la carina.
- Observar atentamente el tórax del paciente, si ocurren respiraciones, es más posible que ocurran al inicio de la prueba, los movimientos que semejan respiraciones pueden ser un reflejo espinal y son más frecuentes al final de la prueba, si se tiene duda, puede colocarse un espirómetro, solo las respiraciones verdaderas logran un volumen corriente adecuado.
- Después de 8 minutos, tomar una gasometría para medir presión de oxígeno (PO_2) y presión de dióxido de carbono (PCO_2), se debe de volver a conectar el ventilador al paciente.
- Si no se observaron movimientos respiratorios y se obtiene un PCO_2 de 60 mmHg o si se eleva 20 mmHg por encima del valor basal del paciente, la prueba se considera positiva.
- Si no se observan movimientos respiratorios, pero el PCO_2 es menor de 60 mmHg o no se eleva a más de 20 mmHg por encima del valor basal del paciente, y no ocurren arritmias o hipotensión, puede repetirse la prueba, ahora con 10 minutos de apnea.
- Si se observa disminución de la presión arterial sistólica a menos de 90 mmHg, la oximetría de pulso indica desaturación severa u ocurren arritmias cardiacas, debe tomarse la gasometría en ese momento y reconectar al paciente al ventilador.[8]

En ocasiones es complicada la obtención de una gasometría arterial, por lo que en caso de ser posible, es recomendable tener una línea arterial que facilite la toma de la muestra cuando concluya el tiempo de la prueba.

Un algoritmo propuesto para la realización de prueba de apnea se muestra en la **Figura 1**.

¿Por qué la prueba de apnea toma como punto de corte 60 mmHg de PCO_2?

Se desconoce a qué nivel de PCO_2 arterial los quimiorreceptores del centro respiratorio

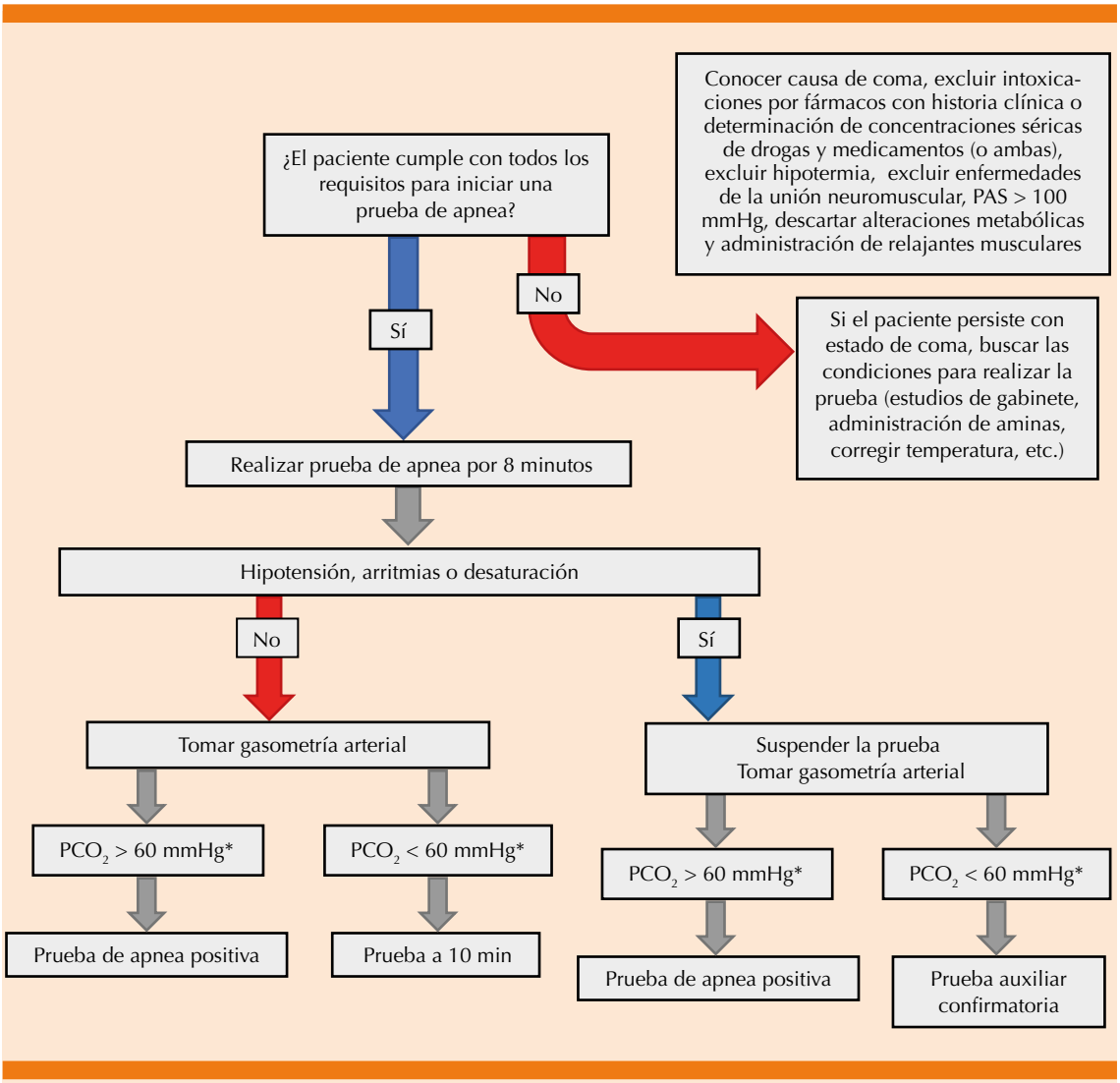

Figura 1. Algoritmo auxiliar para la realización de la prueba de apnea.
* La elevación de 20 mmHg de PCO_2 por arriba del valor basal del paciente también se considera una prueba positiva.
PCO_2: presión de dióxido de carbono; mmHg: milímetros de mercurio; min: minutos.

son estimulados al máximo en pacientes con daño del tallo cerebral. Los niveles tomados en cuenta para la prueba de apnea derivan de un pequeño número de pacientes que tuvo esfuerzos respiratorios después de la inducción de hipercapnia, pero que cumplieron los otros criterios para el diagnóstico clínico de muerte encefálica.[15] Cuando la AAN describió la prueba de apnea en 1995, conservó ese punto de corte por las guías publicadas en ese mismo año en la revista JAMA, quienes consideraban que 60 mmHg de PCO_2 es el máximo estímulo para el tallo cerebral para provocar la respiración.[16] El punto de corte de 60 mmHg se conserva aún en las guías de práctica clínica mexicanas.[7]

https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4527

Si el diagnóstico es inminentemente clínico ¿es necesario realizar pruebas auxiliares confirmatorias? y ¿cuál de ellas es la mejor?

En México sí. Además de la determinación clínica debe realizarse una prueba auxiliar diagnóstica.[7] La AAN refiere que las pruebas auxiliares confirmatorias pueden usarse cuando existe incertidumbre en la confiabilidad de la exploración neurológica o la prueba de apnea no puede realizarse, también menciona que en adultos, las pruebas auxiliares confirmatorias no son necesarias para el diagnóstico clínico de muerte encefálica y que no pueden reemplazar a una exploración neurológica adecuada.[5]

Idealmente una prueba auxiliar diagnóstica de muerte encefálica debería reunir las siguientes características: no tener falsos positivos, ser lo suficientemente buena para establecer por sí misma el diagnóstico de muerte encefálica, no ser susceptible de cambios en su interpretación debido a factores de confusión (por ejemplo, efectos farmacológicos o alteraciones metabólicas), ser estandarizada, fácilmente disponible, segura y de fácil aplicación.[17] Desafortunadamente no hay una prueba ideal que reúna todas las características anteriores.

Es importante observar que, en ocasiones, la prueba de apnea no será concluyente y en el momento en el que se realiza el paciente puede mostrar arritmias, desaturación o hipotensión arterial; es esos casos, la guía de práctica clínica de México recomienda la realización de pruebas auxiliares confirmatorias, solo sugiere realizar uno de los siguientes:

- Electroencefalograma.
- Angiografía por tomografía computada.
- Angiografía cerebral de 4 vasos.
- Doppler transcraneal.
- Gammagrama cerebral.
- Angiorresonancia cerebral.

La guía de práctica clínica de México sugiere que se realicen los estudios con la jerarquía mencionada; sin embargo, refiere que cualquiera de los anteriores es suficiente para determinar el diagnóstico de muerte encefálica. No obstante, tener una prueba de apnea indeterminada es indicación de volver a tomar en cuenta todos los posibles diagnósticos diferenciales de muerte encefálica.[7] Se encuentra más allá del objetivo de esta revisión describir las pruebas auxiliares confirmatorias de muerte encefálica, cabe simplemente mencionar que todas ellas son apoyo en la corroboración del diagnóstico, y que su interpretación adecuada requiere conocimiento amplio de la prueba utilizada.

CONCLUSIONES

La determinación de la muerte encefálica no es sencilla. La determinación de la muerte encefálica es clínica. Los estudios de gabinete en el estudio de muerte encefálica son auxiliares diagnósticos y se requiere el conocimiento de los mismos. A pesar del gran desarrollo tecnológico de nuestros tiempos, la clínica sigue teniendo un lugar muy importante en la práctica médica, algunos diagnósticos aún requieren una extensa y muy acertada exploración física y encontrar a los médicos a la cabecera de la cama de sus enfermos, la muerte es uno de ellos.

REFERENCIAS

1. Bondeson J. Buried Alive: The terrifying history of our most primal fear. New York: W.W. Norton & Co.; 2001.
2. Bouchut E. Traité des signes de la mort et des moyens de ne pas être enterré vivant. Libraire de l`académie nationale de médecine. Paris: Baillière; 1874.
3. Asale R. muerte | Diccionario de la lengua española [Internet]. Edición del Tricentenario. 2020 [cited 13 May 2020]. Available from: https://dle.rae.es/muerte.

4. Saran J, Padubidri J. Brain stem death – an overview. Med Leg J 2019; 87: 18-20. doi: 10.1177/0025817218822008.
5. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults (Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology). Neurology 2010; 74: 1911-1918. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e242a8.
6. Garcia S, Sauri S, Meza E, Villagómez A. Muerte cerebral. Diagnóstico oportuno y axiomático de una pérdida neurológica definitiva. Med Int Mex 2012; 28: 585-597.
7. Diagnóstico de muerte encefálica y manejo del potencial donante de órganos. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2019 Consultada el 10 de febrero de 2020.
8. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). Neurology 1995; 45: 1012-1014. doi: 10.1212/wnl.45.5.1012.
9. Spinello I. Brain Death Determination. J Intensive Care Med 2013; 30: 326-337. doi: 10.1177/0885066613511053.
10. Wijdicks EFM. Determining brain death in adults. Neurology 1995; 45: 003-1011. doi: 10.1212/wnl.45.5.1003.
11. Ropper AH. Unusual spontaneous movements in braindead patients. Neurology 1984; 34: 1089-1092. doi: 10.1212/wnl.34.8.1089.
12. Ivan LP. Spinal reflexes in cerebral death. Neurology 1973; 23: 650-2. doi: 10.1212/wnl.23.6.650.
13. Goetting MG, Contreras E. Systemic atropine administration during cardiac arrest does not cause fixed and dilated pupils. Ann Emerg Med 1991; 20: 55-57. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81119-9.
14. Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry. Anesthesiology 2014; 121: 1037-1044. doi: 10.1097/ALN.0000000000000384.
15. Ropper AH, Kennedy SK, Russell L. Apnea testing in the diagnosis of brain death: clinical and physiological observations. J Neurosurg 1981; 55: 942-946. doi: 10.3171/jns.1981.55.6.0942.
16. 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 1981; 246: 2184-2186.
17. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. Can J Anaesth 2006; 53: 620-7. doi: 10.1007/BF03021855.
18. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. Palliat Care Soc Pract 2020; 14: 263235241989552. doi: 10.1177/2632352419895527
19. Anderson KB, Poloyac SM. Therapeutic Hypothermia: Implications on drug therapy. INTECH, acceso mayo 18, 2020, http://dx.doi.org/10.5772/52667.
20. Morales M, Martínez Torres M, Pérez N, Díaz I, Alfonso A. Intoxicación por barbitúricos, una mirada toxicológica. Horizonte Sanitario 2019; 18: 111-118. DOI: 10.19136/hs.a18n2.2418.
21. Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care: a review of the literature. Minerva Anestesiol 2015; 81: 450-60.
22. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. Curr Med Chem 2000; 7: 249-71. doi: 10.2174/0929867003375335.
23. Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: A unique drug with complex pharmacology. Curr Neuropharmacol 2002; 2: 395-402. doi: 10.2174/1570159043359477.
24. Moody DE, Fang WB, Lin SN, Weyant DM, Strom SC, Omiecinski CJ. Effect of rifampin and nelfinavir on the metabolism of methadone and buprenorphine in primary cultures of human hepatocytes. Drug Metabol Dispos 2009; 37: 2323-9. doi: 10.1124/dmd.109.028605.
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Buprenorphine, CID=644073, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Buprenorphine (accessed on May 19, 2020).
26. Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. Drug Alcohol Depend 2017; 171: 107-116. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033.

https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.4527