

Muerte cerebral. Diagnóstico oportuno y axiomático de una pérdida neurológica definitiva

Silvia García,* Sergio Sauri Suárez,** Erika Meza,*** Asisclo de Jesús Villagómez****

RESUMEN

Antecedentes: la idea de muerte ha cambiado en las diferentes épocas, actualmente se acepta que la muerte encefálica determina la muerte legal de una persona. Esta revisión tuvo el objeto de analizar la definición, causas, fisiopatología, criterios clínicos y las técnicas confirmatorias para declarar muerte cerebral.

Material y método: se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de Medline, Pubmed, Artemisa y LILACs de 1980 a 2012. Para tal búsqueda se introdujeron los siguientes vocablos: *Guidelines brain death*, *ancillary testing brain death*; además, se incluyeron textos y artículos clásicos sobre el tema más antiguos. De un despliegue de miles de publicaciones se eligieron las que representaban los consensos de autoridades colegiadas en la materia y las de nuevas alternativas diagnósticas aún por desarrollarse.

Conclusiones: la muerte del encéfalo es legalmente aceptada como la culminación de la vida, el diagnóstico de muerte cerebral es esencialmente clínico, las pruebas auxiliares son de gran ayuda pero por sí mismas no establecen el diagnóstico de muerte cerebral, y la oportunidad del diagnóstico favorecerá que los programas de trasplantes se fortalezcan.

Palabras clave: lineamientos de muerte cerebral, pruebas auxiliares.

ABSTRACT

Background: The idea of death has changed in the different eras, at moment is accepted that the brain death determines the legal death of a person. In this review we analyzed definition, pathophysiology, clinical criteria and techniques for confirmatory declare brain death.

Material and methods: It was conducted a literature search in the databases of Medline, Pubmed, Artemisa and LILACs from 1980 to 2012, for search were introduced the following words: *Guidelines brain death*, *ancillary testing brain death*; in addition it were included classic texts and articles more ancient.

Conclusions: At the present death of the brain is legally accepted as the culmination of the life, the diagnosis of brain death is essentially clinical, ancillary testing are of great help, but by themselves do not establish the diagnosis of brain death. The opportunity of diagnosis will also help the transplant programs should be strengthened.

Key words: Guidelines brain death, ancillary testing.

La idea de muerte ha ido transformándose conaturalmente durante la historia del hombre; verbigracia, Platón la concebía como la “sepa-

ración del alma con el cuerpo” o el concepto actual de muerte cerebral como la terminación legal de la vida, éste último favorecido por los programas de trasplantes que le imprimen un propósito pragmático por lo que tiene connotaciones más allá de las científicas ya que los aspectos éticos, morales, culturales y religiosos se ven inmersos, lo que eventualmente puede originar conflictos desde cada una de estas perspectivas.

Es innegable que el cuidado de enfermos con muerte cerebral y donadores posibles se ha consolidado por las efectivas técnicas de soporte vital que permiten que un individuo mantenga órganos viables, pese a que el cerebro ha desfallecido; así, la necesidad de obtener órganos en óptimas condiciones para ser trasplantados es el principal factor de este concepto dado que los sujetos con muerte cerebral representan una fuente de potenciales donadores.¹ En nuestro país, este es un problema creciente y cada vez

* Neuróloga, Coordinadora de Investigación.

** Neurólogo. Servicio de Neurología.

*** Neuropsicólogo. Servicio de Investigación Clínica, CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

**** Médico Internista e Intensivista Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Silvia García. Coordinación de Investigación. CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Av. Coyoacán-Félix Cuevas 540. México 03100 DF. Correo electrónico: rolasil@yahoo.com.mx. Recibido: 16 de agosto 2012. Aceptado: octubre 2012.

Este artículo debe citarse como: García S, Sauri-Suárez S, Meza E, Villagómez AS. Muerte cerebral; diagnóstico oportuno y axiomático de una pérdida neurológica definitiva. Med Int Mex 2012;28(6): 585-597.

con mayor demanda y la disponibilidad de donadores de órganos es limitada e insuficiente para satisfacer esta creciente necesidad.²

De manera muy elemental, Rabbi Moses Maimonides, filósofo medieval, planteó por primera vez la importancia del cerebro en la vida humana cuando observó que las personas decapitadas necesariamente morían; fueron Mollaret y Goulon, a finales del decenio de 1950, quienes acuñaron el término “*coma dépassé*” como un estado “más allá del coma”. Ellos encontraron en 23 pacientes con ausencia de reflejos del tallo cerebral pérdida de la actividad eléctrica cerebral.³ En 1968 el ad hoc Committee of the Harvard Medical School revisó la definición de muerte cerebral y de coma irreversible.⁴

Para el decenio de 1970 Mohandas y Chou remarcaron la importancia de la pérdida irreversible de las funciones del tallo cerebral en la muerte cerebral,⁵ lo que en unos años después se convirtió en el principal foco de atención en la Conference of Medical Royal Colleges and Their Faculties en el Reino Unido. Así, para finales de la década de 1990, la pérdida irreversible de las funciones del tallo cerebral se estableció como los criterios para muerte cerebral en el Reino Unido;⁶ aunque los médicos británicos propusieron que debía saberse con exactitud la causa de tal pérdida y eliminar eventos que pudieran tener efectos similares, como la hipotermia y algunos fármacos. En 1981 la Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research⁷ tomó los conceptos anteriores y le agregó “el cese permanente de funcionamiento del organismo como un todo” a partir de la ausencia de funciones cerebrales; también recomendó el uso de pruebas auxiliares para su diagnóstico.⁸

Esta revisión tiene como propósito analizar la definición, causas, fisiopatología, criterios clínicos y las técnicas confirmatorias para declarar muerte cerebral.

DEFINICIÓN

Muerte cerebral. En la actualidad, la “muerte cerebral” designa a una condición donde una persona ha perdido todas las funciones del encéfalo; se declara como tal cuando los reflejos del tronco cerebral, las respuestas motoras y la actividad respiratoria están ausentes en un individuo en estado de coma, con temperatura normal, en el que se haya demostrado una lesión cerebral masiva e irreversible. Es imprescindible que se demuestre que esa persona no tiene

los efectos de drogas o fármacos que actúen en el sistema nervioso central cuyos efectos mimeticen esta condición y que no tenga otros factores que contribuyan al estado en cuestión.^{9,10,11}

Esta definición permite certificar la muerte de una persona, pese a que se encuentren funcionando la mayor parte de los órganos de su cuerpo. Por razones obvias, sólo es posible establecer este diagnóstico en un área hospitalaria (unidades de reanimación, cuidados intensivos, etc.). Es indispensable que quienes realicen tal certificación sigan un protocolo extremadamente riguroso, sean médicos expertos y que la ejecución de pruebas confirmatorias permita que éstas sean objetivas y confiables.⁸

Es ineludible, de acuerdo con las guías actuales, un periodo de observación cuya duración depende de la edad, debe ser suficiente para asegurar que la condición que guarda esta persona corresponde, indubitadamente, a muerte cerebral. Para que los órganos no se deterioren y sean adecuados para ser trasplantados, siempre, la primera premisa debe prevalecer sobre la segunda.

Es de mucho valor hacer una clara definición de diferentes conceptos que, a veces, causan confusión, sobre todo porque de manera coloquial se utilizan indistintamente.

Estado de coma. El paciente tiene pérdida del estado de *alerta* con ausencia de respuesta a cualquier estímulo y es incapaz de percibir o responder a los estímulos externos o a las necesidades internas. Éste, es un estado de temporalidad limitada, esto es, siempre será un cuadro agudo porque si se perpetúan las condiciones que está generando el coma al cabo de unas pocas semanas (alrededor de cuatro) se reinician los ciclos sueño-vigilia,¹² con excepción de los casos en donde el estado de coma se hubiera inducido por fármacos.

Estado vegetativo. El estado de coma no es una condición permanente porque, si después de unas semanas persiste daño al sistema nervioso, estas persona transitan a un estado donde las funciones del sistema activador reticular ascendente se reinician y, si bien el sujeto permanece separado del medio y “de sí mismo”, se restablecen los ciclos sueño-vigilia, son capaces de abrir los ojos pero no siguen con la mirada, no cumplen órdenes, ni realizan movimientos con un propósito determinado, las funciones cardíacas y respiratorias están preservadas a esa condición se le denomina *estado vegetativo*.¹³ Se denomina “estado vegetativo persistente” cuando esta condición permanece más de un mes; es causado por daño cortical difuso con

preservación del sistema activador reticular ascendente, como ocurre en la encefalopatía hipóxica y en el traumatismo severo de cráneo.

Estado mínimo de conciencia. Este enunciado define a un grupo de pacientes que no cumplen las características de *estado vegetativo*. Estas personas, de manera esporádica, podrían seguir instrucciones, seguir objetos o reconocer voces, iniciar un discurso, o generar un movimiento con propósito; sin embargo, estas conductas son impredecibles.^{14,15} Suelen tener una evolución fluctuante con ciclos de estados precarios de alerta alternados con pérdida de la vigilia, es un estado de alteración menor en relación con el estado vegetativo, y con mejor pronóstico.²⁷

Síndrome de encerramiento. Se produce por lesiones ventrales y mediales bilaterales de la protuberancia, por debajo del tercer par que interrumpen el haz corticoespinal. El paciente se encuentra en vigilia, cuadripléjico, con incapacidad de movilidad voluntaria de la cara, imposibilidad para los movimientos oculares conjugados en sentido horizontal, se preserva la movilidad ocular conjugada vertical (este control es mesencefálico) y está anártrico.^{16,17}

Etiología y fisiopatogenia

La muerte cerebral siempre implica una lesión estructural del encéfalo, lo habitual es que al inicio sea una lesión focal o localizada y que seguidamente lo afecte de manera global, como sucede en las lesiones vasculares, hemorragias o isquémicas, contusiones o laceraciones (traumatismo severo de cráneo, tumores cerebrales, entre otras). En un pequeño porcentaje la lesión encefálica es difusa, como en la encefalopatía anoxo-isquémica secundaria a un paro cardíaco o respiratorio, a intoxicaciones, a infección del sistema nervioso central y a trastornos hidroelectrolíticos. (Cuadro 1)

Dependiendo de la causa que provocó la lesión cerebral masiva habrá ciertas modificaciones patológicas

Cuadro 1. Condiciones para poder establecer el diagnóstico de muerte cerebral.

Coma estructural
Origen desconocido
Daño neurológico irreversible
Hemodinámicamente estable
Temperatura mayor de 32°C
Ventilación y oxigenación adecuadas
Ausencia de enfermedades metabólicas graves
Ausencia de drogas o fármacos depresores del SNC

específicas pero, al final, convergerán en muerte neuronal por apoptosis e hipoxia, (Figura 1). Como ejemplo, en los traumatismos craneales abiertos puede acarrear gran pérdida de tejidos, incluido el encéfalo y sus vasos y el traumatismo cerrado, el edema e hipertensión intracraneal producirán un deterioro de la presión de perfusión cerebral produciendo lesiones isquémica y necróticas, además de las modificaciones estructurales relacionadas con el continente fijo y restringido de herniaciones cerebrales. (Figura 2) El deterioro rostro-caudal¹⁸ se refiere a un proceso dinámico y evolutivo, con traducción en signos y síntomas clínicos que revelan la afección que se produce en estructuras supratentoriales y que, paulatinamente, van involucrando otras estructuras más viejas. Este cuadro remite a la filogenia del SNC y, manera inversa, se van perdiendo funciones de adquisición reciente, hasta llegar a las más antiguas y finalmente la muerte.

Para que se cumpla esta serie de fenómenos clínicos es necesario que los procesos que están afectando el SNC estén localizados por arriba del tentorio (supratentoriales) y que sean evolutivos. Para el clínico, lo más relevante es que el paciente deja ver a través de signos clínicos su gravedad y su posibilidad de morir.

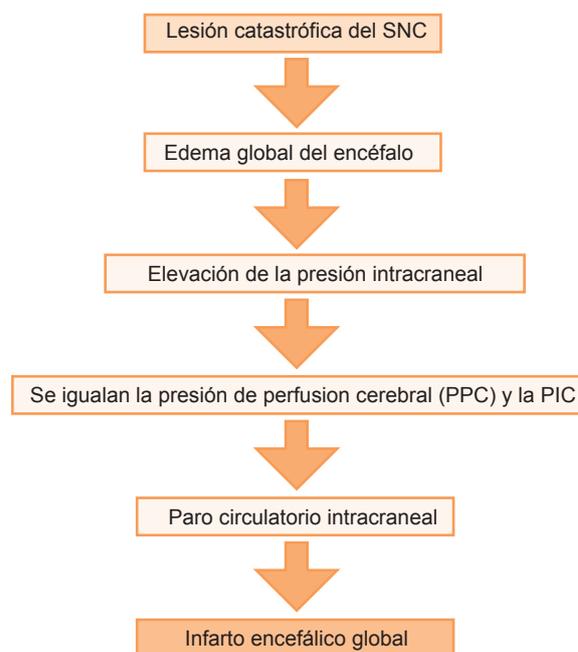


Figura 1. Esquema secuencial de los fenómenos más importantes que culminan en la muerte encefálica.

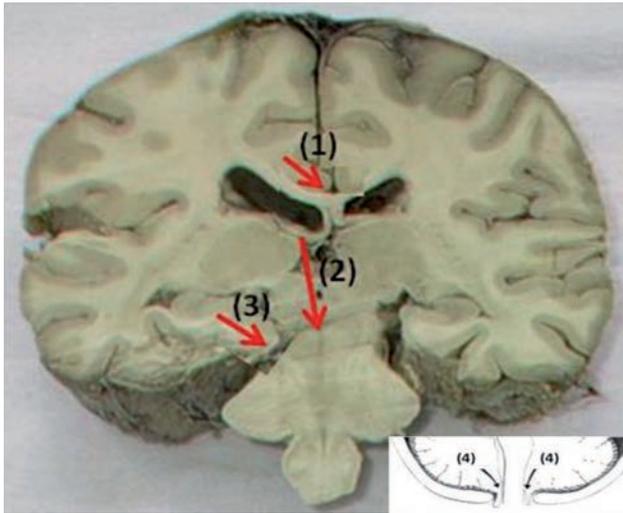


Figura 2. Esquema de las diferentes hernias que pueden producirse al aumentar la presión intracraneal. (1) Hernia cingulada; (2) Hernia transtentorial; (3) Hernia uncal; (4) Herniación de las amígdalas cerebelosas.

Fase diencefálica precoz. Inicialmente hay pérdida de la concentración y somnolencia progresiva. La respiración es regular, con suspiros y bostezos frecuentes hasta llegar al estado de coma. Dependiendo de la causa podrá haber signos de focalización neurológica (hemiplejía, liberación piramidal, liberación frontal etc.).

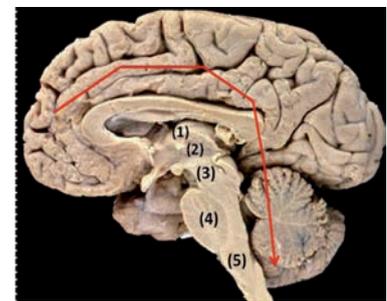
Fase diencefálica tardía. El paciente está comatoso, el patrón respiratorio se modifica a *periódico de tipo Cheyne Stokes*. Las pupilas son mióticas pero conservan el reflejo fotomotor. En las fases diencefálicas finales aparece la llamada "*rigidez de decorticación*", donde es característica la disfunción piramidal y el reflejo plantar extensor (Babinski).

Fase mesencefálica. El sujeto está en coma profundo, las pupilas se tornan irregulares, adoptan un diámetro intermedio y pierden el reflejo fotomotor; se afecta la "mirada conjugada" asociada a los movimientos cefálicos lo que produce el signo de *ojos de muñeca*. El patrón respiratorio es de hiperventilación (hiperventilación neurógena central). La respuesta motora a estímulos dolorosos se manifiesta por "*rigidez extensora de descerebración*".

Fase protuberancial. Con el progreso de deterioro "rostro caudal" el patrón respiratorio transita hacia un ritmo superficial con pausas de apnea. Las pupilas se mantienen en posición intermedia y sin reactividad a la luz, el paciente se torna flácido pero persiste el signo de

Babinski bilateral. Ocasionalmente responde a estímulos dolorosos con respuesta flexora de los miembros inferiores.

Fase bulbar. Se desarrolla una respiración irregular y lenta llamada "*atáxica*" o *de Biot*, aparece hipotensión arterial y el pulso se torna irregular, las pupilas con midriasis paralítica, el paciente está cuadripléjico con tono muscular ausente, pueden mantenerse los signos de liberación piramidal de manera bilateral pero no es infrecuente que estén perdidos. Ya no es posible detectar signos de focalización neurológica. (Figura 3)



1. Fase diencefálica precoz
2. Fase diencefálica tardía
3. Fase mesencefálica
4. Fase protuberancial
5. Fase bulbar

Figura 3. Esquema de los niveles de los diferentes estadios del deterioro rostrocaudal.

La ausencia circulatoria intracraneal total ocurre de manera simultánea o poco después, pero nunca antes de que sucumba funcionalmente el bulbo raquídeo, una vez que existe ausencia de flujo sanguíneo cerebral se produce infarto completo del encéfalo y la consecuente descomposición de la masa encefálica.¹⁹

Cuando el proceso isquémico involucra al bulbo raquídeo suele ocurrir que la médula espinal sigue funcionando y los reflejos espinales se mantienen (superficial o profundo, de extremidades, abdominales, cremasteriano y priapismo);²⁰ sin embargo, si la pérdida de la función bulbar es precedida de hipotensión arterial sistémica severa o asistolia reversible los reflejos espinales suelen disiparse;²¹ en esta eventualidad, si se restablece una adecuada perfusión del cadáver, los reflejos espinales suelen reaparecer gradualmente en sentido ascendente, los reflejos que más pueden ser encontrados son: flexión plantar, flexión-retirada de la pierna o triple retirada, reflejo extensor plantar y el reflejo de flexión ondulante de los dedos del pie.

En las extremidades superiores, un reflejo típico de muerte encefálica es el de extensión-pronación del brazo ipsilateral en respuesta a estímulos superficiales de presión

o nociceptivos sobre la axila o la porción anterior del brazo, que generalmente aparece a partir de las seis horas de la muerte encefálica e incluso entre 12 y 72 horas después.^{21,22}

En la persona con muerte encefálica pueden existir reflejos simpáticos como incremento de la presión arterial sistémica seguida a la flexión pasiva del cuello donde la frecuencia cardiaca se eleva de forma moderada por dos a tres minutos, luego de los cuales se inicia su descenso hasta valores basales; aumento de la presión de la vejiga, presionando el abdomen. Concomitantemente, la frecuencia cardiaca se eleva de forma moderada, dos a tres minutos, y poco después se inicia su descenso hasta valores basales.¹¹ Tener claro que la médula espinal puede mantenerse funcional y que ello no es impedimento para la determinación de muerte encefálica permitirá hacer un diagnóstico más oportuno. Por otro lado es imprescindible demostrar que la situación neurológica del paciente es irreversible por lo que el protocolo para certificar la muerte cerebral, debe ser sistematizado y riguroso.

En 1995 la Academia Americana de Neurología revisó los criterios para establecer el diagnóstico de muerte encefálica,²³ en 2010²⁴ la misma Academia realizó un metanálisis sobre la utilidad basada en pruebas científicas de estos criterios durante 18 años, en esta revisión sistemática concluyeron:

1. En adultos no se han publicado informes de recuperación de la función neurológica después de un diagnóstico de muerte cerebral utilizando los criterios revisados en 1995.
2. Movimientos complejos espontáneos asociados al ventilador pueden ocurrir en pacientes con muerte cerebral.
3. No hay pruebas suficientes para determinar el periodo de observación mínimamente aceptable para asegurar que las funciones neurológicas han cesado irreversiblemente.
4. La oxigenación apneica por difusión para determinar apnea es segura.
5. No hay evidencia suficiente para determinar seguridad de las técnicas que se utilizan para las pruebas de apnea.
6. No hay pruebas suficientes para determinar si los nuevos exámenes complementarios confirmatorios establecen con exactitud la cesación de la función de todo el cerebro.

7. No hay pruebas suficientes para determinar si los exámenes nuevos complementarios confirmatorios traducen con exactitud la cesación de la función del cerebro.

Aquí los criterios de la *American Academy of Neurology* para el diagnóstico de muerte cerebral.

I. Criterios para el diagnóstico clínico de muerte encefálica

A. Prerrequisitos. Muerte cerebral es la ausencia de función cerebral cuando la causa es conocida, demostrable e irreversible.

1. Evidencia clínica o por neuroimagen de una catástrofe en el SNC compatible con el diagnóstico clínico de muerte cerebral.
2. Exclusión de condiciones médicas que puedan confundir la evaluación clínica (alteraciones de electrolitos, ácido-base, alteraciones endocrinas, etc.)
3. Excluir la intoxicación o efecto de drogas neurodepressoras.
4. Temperatura central no menor a 32° C.

B. Los tres datos cardinales en la muerte cerebral son el estado de coma, la ausencia de reflejos del tallo cerebral y la apnea.

1. Estado de coma profundo; ausencia de respuesta, consciente o refleja a estímulos externos de cualquier tipo.
2. Ausencia de reflejos del tallo cerebral
 - a. Pupilas
 - i Falta de respuesta a la luz
 - ii posición en línea media con tamaño de 5 a 9 mm
 - b. Movimientos oculares
 - i Ausencia de movimientos oculocefálicos (sólo debe hacerse la maniobra cuando se haya demostrado la ausencia de lesión cervical.
 - ii Falta de respuesta a la irrigación de cada oído con 50 cc de agua fría hasta por 1 minuto después y con un intervalo mínimo de 5 minutos entre lado y lado.
 - c. Sensibilidad y motilidad facial
 - i Ausencia de reflejo corneal
 - ii Ausencia de reflejo mandibular
 - iii Ausencia de movimientos faciales (muecas)

al estímulo nociceptivo en el lecho ungueal, cresta supraorbitaria, o articulación temporomandibular.

- d. Reflejos faríngeos y traqueales
 - i Ausencia de reflejo nauseoso
 - ii Ausencia de reflejo tusígeno a la aspiración bronquial
3. Apnea; las pruebas deben realizarse de la siguiente manera:
- a. prerrequisitos:
 - i Temperatura central ≥ 36.5 °C ó 97 °F
 - ii Presión sistólica ≥ 90 mmHg.
 - iii Euvolemia (opción balance positivo las últimas 6 horas)
 - iv PCO_2 normal (opción PCO_2 arterial ≥ 40 mmHg.)
 - v PO_2 normal (opción $PO_2 \geq 200$ mmHg)
 - b. Conectar un oxímetro de pulso y desconectar el ventilador
 - c. Administrar 6l de O_2 al 100% intratraqueal. (Opción. Colocar cánula a nivel de la carina).
 - d. Observar de cerca la presencia o ausencia de movimientos respiratorios (abdominal o torácica).
 - e. Medir PO_2 , PCO_2 y pH después de 8 minutos sin ventilador y volver a conectar.
 - f. Si los movimientos respiratorios están ausentes y la PCO_2 es ≥ 60 mmHg (opción incrementar 20 mmHg sobre la cifra basal normal) la prueba de apnea es positiva.
 - g. Si se observan movimientos respiratorios la prueba de apnea es negativa.
 - h. Se debe reconectar al ventilador si durante la prueba la presión sistólica llega a ≤ 90 mmHg ó el pulsímetro indica desaturación significativa y hay arritmias cardíacas. Tomar una muestra para gasometría arterial. Si la PCO_2 es ≥ 60 mmHg o se incrementa ≥ 20 mmHg sobre la cifra basal normal la prueba de apnea es positiva. Si la PCO_2 es > 60 mmHg y el incremento es > 20 mmHg sobre la cifra basal entonces el resultado es indeterminado y debe realizarse nuevamente la prueba.

II. Errores en el diagnóstico de muerte cerebral

Las siguientes condiciones pueden interferir con el diagnóstico clínico de muerte cerebral, por lo que el diag-

nóstico no se puede hacer con certeza por motivos clínicos por sí solos y se recomiendan pruebas de confirmación.

- A. Trauma facial severo
- B. Anormalidades pupilares preexistentes
- C. Niveles tóxicos de cualquier sedante, aminoglucósidos, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, drogas antiepilépticas, agentes quimioterápicos o bloqueadores neuromusculares.
- D. Apnea del sueño, enfermedad pulmonar crónica severa retenedora de CO_2 .

III. Observaciones clínicas compatibles con el diagnóstico de muerte cerebral

Estos fenómenos clínicos se ven ocasionalmente y no deben interpretarse como prueba de función del tallo cerebral.

- A. Movimientos espontáneos de las extremidades o respuesta patológica en flexión o extensión.
- B. Movimientos parecidos a los respiratorios (elevación y aducción del hombro, la espalda arqueada, expansión intercostal pero sin volúmenes corrientes importantes)
- C. Sudoración, rubor, taquicardia
- D. Ausencia de diabetes insípida.
- E. Reflejos tendinosos profundos y abdominocutáneos.
- F. Signo de Babinski.

IV. Pruebas de laboratorio confirmatorias

El diagnóstico de muerte cerebral es clínico, es recomendable repetir la evaluación 6 horas después, aunque este tiempo se ha estipulado de manera arbitraria. Las pruebas de laboratorio no son obligatorias pero es deseable que se realicen en pacientes que no pueden ser evaluados clínicamente con confiabilidad. Es preciso destacar que ninguna de las pruebas de confirmación es superior a los criterios clínicos de muerte cerebral. Las siguientes pruebas confirmatorias se enumeran en el orden de la más sensible a la de menor sensibilidad.

- A. Angiografía convencional. Intracerebral, si no se advierte llenado de la bifurcación carotídea o círculo de Willis apoya el diagnóstico de muerte cerebral. Si se observa flujo en la carótida externa y hay llenado del seno longitudinal superior el diagnóstico debe diferirse.
- B. Electroencefalograma. Si no hay actividad eléctrica durante al menos 30 minutos de grabación

de al menos 16 canales y observando los criterios técnicos para la grabación de EEG de la American Electroencephalographic Society, puede apoyar el diagnóstico de muerte cerebral.

C. Ultrasonido Doppler Transcraneal

1. 10% de los pacientes no tiene una ventana para realizar el estudio; por lo tanto, la ausencia de señales no puede ser interpretada como muerte cerebral
2. Debe considerarse que si hay pequeños picos sistólicos al inicio de la sístole sin flujo diastólico o bien reverbera flujo, indica muy alta resistencia vascular cerebral que se asocia con aumento severo de la presión intracraneal.

D. Gammagrafía con tecnecio 99 en caso de que no se produzca absorción del isótopo por el parénquima cerebral “cerebro hecho”; esto apoya el diagnóstico de muerte cerebral.

E. Potenciales somatosensoriales. La ausencia bilateral de onda N20-P22 en respuesta a estimulación del nervio mediano sugiere muerte cerebral siempre y cuando se realicen bajo los criterios técnicos de potenciales evocados somatosensoriales.

V. El expediente clínico debe contener documentado:

- A. Etiología de la catástrofe neurológica y su carácter de irreversibilidad
- B. Ausencia de reflejos del tallo cerebral
- C. Ausencia de respuesta motora al dolor
- D. Ausencia de esfuerzo respiratorio con $PCO_2 \geq 60$ mmHg
- E. Justificación de las pruebas confirmatorias y su resultado
- F. Confirmación del estado clínico; el tiempo para tal confirmación sigue siendo arbitrario pero 6 h es razonable

Otras pruebas confirmatorias han sido propuestas como:

1. Angiografía por radionúclidos¹³
2. Angiografía de 4 vasos
3. Espectroscopia por resonancia magnética
4. Tomografía por emisión de positrones

Sin embargo, su utilidad como pruebas rutinarias todavía no se ha determinado.²⁴

Eventos potencialmente reversibles que pueden simular muerte encefálica

Aunque hacer el diagnóstico de muerte cerebral obliga a prontitud, también exige concordancia del 100%. Realizar

un diagnóstico oportuno permitirá: 1) retirar el tratamiento y todas las medidas de soporte, incluida la ventilación mecánica, evitando el encarnecimiento terapéutico, la ansiedad de la familia y el consumo de recursos innecesarios y 2) evita el mantenimiento prolongado y optimiza el manejo del donante multiorgánico.

En la práctica diaria la mayor dificultad para establecer el diagnóstico es debida a la utilización más o menos regular de fármacos sedantes y otros depresores del SNC, fundamentalmente barbitúricos, medicamentos que por otro lado se depositan en el tejido adiposo, lo que produce que su farmacocinética se alargue y su efecto farmacológico se perpetúe, el efecto de este grupo de medicamentos puede simular a la exploración neurológica y en el electroencefalograma muerte encefálica sin que ella exista. En estos casos la legislación vigente y las guías de práctica clínica obligan a usar métodos diagnósticos auxiliares.^{25,26}

Es imprescindible excluir fehacientemente los factores que potencien un déficit neurológico y que son reversibles, como: hipotensión, hipotermia, alteraciones metabólicas graves y fármacos o tóxicos depresores del sistema nervioso central.

El estado de choque hemodinámico o la hipotermia grave pueden provocar, *per se*, pérdida de las funciones neurológicas, pero esta eventualidad es potencialmente reversible.

La presión arterial sistólica inferior a 80 mmHg o la temperatura corporal central menor a 32°C pueden semejar un cuadro clínico de muerte encefálica, o bien potenciar un cuadro de déficit neurológico ocasionado por una lesión encefálica conocida.

La hipoglucemia, la hiponatremia y la acidosis severas, así como las alteraciones metabólicas ocasionadas por la insuficiencia renal y hepática pueden mimetizar muerte cerebral.²⁷

Maniobras para el diagnóstico de muerte cerebral

El diagnóstico de muerte cerebral exige una certeza absoluta, por lo que las maniobras enumeradas en los criterios de la American Academy of Neurology deben realizarse de manera más ortodoxa. En los criterios mencionados son tres los pilares diagnósticos: a) conocer la causa de la lesión encefálica, b) descartar los trastornos que pudieran simular muerte encefálica y c) efectuar una exploración neurológica.^{20,22,24}

Conocer la causa de la catástrofe neurológica

Conocer la causa que generó una lesión cerebral catastrófica es un prerrequisito para iniciar el protocolo diagnóstico de la muerte. Se debe tener evidencia objetiva sobre la génesis del desafortunado evento y para ello las técnicas de neuroimagen son las de mayor utilidad. La más usada es la tomografía computada, estudios que con las técnicas actuales y su alta resolución se pueden evidenciar eventos como: hemorragias, laceraciones, isquemia, o en caso de lesiones difusas como neuroinfección o intoxicaciones. Pueden apreciarse datos de aumento de volumen de la masa encefálica como: ausencia de surcos, cisternas y colapso del sistema ventricular, reforzamiento anormal de las membranas meníngicas, herniaciones encefálicas, etc. Es imprescindible en cuanto la sospecha haya sido neuroinfección se tenga la evidencia en el LCR (líquido cefalorraquídeo), y en las intoxicaciones y envenenamientos la evidencia sanguínea.

Condiciones para realizar la exploración neurológica que certifique muerte cerebral

Es trascendental que las condiciones que guarde la persona que será evaluada su función neurológica permitan, en la manera científicamente conocida, eliminar eventos o situaciones que puedan crear confusión.

Mantener cifras tensionales normales o ligeramente elevadas (80 mmHg como mínimo), por un lado, permitirá coadyuvar a mantener a la persona sistémicamente perfundida y asegurar la homeostasis y, por otro, eliminar factores que afecten una apropiada perfusión cerebral (si esta aún existiera) que entorpeciera la adecuada interpretación del estado neurológico.²⁸

La hipotermia ha demostrado afectar de manera muy consistente el metabolismo basal, incluido el SNC por lo que la temperatura corporal de la persona deberá estar arriba de 32°C.

Debe contemplarse que ambos, la hipotensión e hipotermia, son epifenómenos habituales de la muerte encefálica y constituyen dos signos adicionales de ésta.

Cerciorarse que se estén administrando fármacos depresores del sistema nervioso central o, en todo caso, dejar que transcurra el tiempo necesario para que se metabolice, en función del tipo y de la dosis administrada, es una acción que se debe realizar y verificar cuantas veces sea necesario, particularmente en el paciente de una Unidad de Cuidados Intensivos. La cuantificación sérica del fármaco

puede ser de utilidad si éste no tiene reservorios (como los barbitúricos en tejido adiposo).²⁹

También, antes de iniciar la exploración diagnóstica de muerte, hay que corroborar la ausencia de hiponatremia, hipoglucemia y alteraciones metabólicas graves debidas a insuficiencia renal o hepática.³⁰

Algunas recomendaciones para la evaluación neurológica

Desde el punto de vista clínico se verificará la existencia de coma profundo, una vez descartados los eventos que pudieran confundirnos, se recomienda explorar la ausencia sistemáticamente de respuesta a estímulos lumínicos, acústicos y dolorosos estandarizados.³¹

Así, la persona deberá cumplir los siguientes requisitos:

- 1) Coma arreactivo: no hay ningún tipo de movimientos ante estímulos aplicados por encima del agujero occipital. Puede haber movimientos espinales reflejos.
- 2) Asistencia respiratoria mecánica.
- 3) Causa: conocida, estructural e irreparable.
- 4) Estabilidad hemodinámica con presión arterial sistémica de 90 mmHg, intercambio gaseoso con PaO₂ de 100 mmHg, temperatura central mayor a 32°C, estado metabólico con glucosa de 80 mg/dL, sodio de 160 a 120 mEq/L, pH entre 7.6 y 7.2. Estas condiciones pueden inducir las drogas vasoactivas.
- 5) Certificar la ausencia de sustancias paralizantes o depresoras del sistema nervioso que puedan provocar coma o contribuir al cuadro clínico. Si se sospecha o existe intoxicación por fármacos o sustancias depresoras, el examen clínico del tronco cerebral no es confiable y deberá evitarse hacer la prueba de apnea. El tiempo de espera varía de acuerdo con la vida media de los fármacos o sustancias coexistentes y las condiciones médicas del paciente. En estos casos, solamente una prueba auxiliar que corrobore la ausencia de flujo cerebral evitará la espera y realizar el diagnóstico de muerte cerebral.

Ausencia de los reflejos del tronco encefálico

Es un paradigma para poder hacer el diagnóstico de muerte cerebral que todos los reflejos del tronco deben estar abolidos, incluida la respiración espontánea. Es recomendable sean explorados en forma secuencial, en sentido rostrocaudal y bilateral. Es importante corroborar que no exista ningún movimiento espontáneo de pupilas,

las cuales suelen estar intermedias y midriáticas, ni de los globos oculares.

Reflejo fotomotor.³² Debe realizarse en las condiciones más apropiadas para que la respuesta o su ausencia sea claramente interpretada. Se recomienda realizar la maniobra en una habitación con iluminación intermedia; la estimulación se lleva a cabo aplicando luz directa sobre las pupilas, de manera separada. En condiciones normales, las pupilas se contraen. En las personas con MC, las pupilas pueden ser redondas, ovales o discóricas y midriáticas (de 4 a 9 mm), la respuesta pupilar cruzada y el reflejo consensual está también ausente. Hay condiciones diferentes a la MC que pueden abolir estos reflejos como en los traumatismos oculares, cirugías oculares y la administración de agentes anticolinérgicos y la atropina intravenosa; por esta razón, este reflejo se explorará siempre antes de realizar una prueba de atropina. Hay reportes de que después de la administración de altas dosis de dopamina y adrenalina, las pupilas se observan fijas y dilatadas; así pues, en un paciente que se haya tratado con estos medicamentos, la midriasis arreactiva puede ser de causa farmacológica y no un signo neurológico. Los bloqueadores neuromusculares no alteran el tamaño pupilar.

Reflejo corneal. Se busca estimulando la córnea con una gasa. En condiciones normales se aprecia oclusión palpebral e incluso lagrimeo; en la muerte cerebral no existe ningún tipo de respuesta.

Reflejo oculocefálico.³³ Se denomina también reflejo propioceptivo de torsión cefálica o fenómeno de “ojos de muñeca”. Para realizar esta maniobra se debe asegurar la ausencia de lesiones cervicales. Se mantienen abiertos los ojos del paciente y se gira rápidamente la cabeza en sentido horizontal; en condiciones normales se observa una desviación ocular conjugada, opuesta al lado del movimiento, antes de que los ojos vuelvan a su posición de reposo. También puede explorarse provocando movimientos de la cabeza en sentido vertical; cuando se flexiona el cuello, los ojos se desvían hacia arriba. En la muerte cerebral, la mirada permanece centrada y fija; no hay ningún tipo de movimiento ocular.

Reflejo oculovestibular.³⁴ Inicialmente se debe hacer una exploración otoscópica para comprobar que no existen tapones de cerumen ni perforación timpánica. Se eleva la cabeza 30° de la posición horizontal, de manera que el conducto semicircular lateral se encuentre vertical y la estimulación pueda provocar una respuesta máxima.

A través de una sonda se inyectan 50 cc de agua fría en el conducto auditivo externo. En condiciones normales se aprecia un nistagmo con el componente lento hacia el oído irrigado y el componente rápido alejado de éste. El nistagmo es regular, rítmico y dura menos de dos o tres minutos, con una ligera desviación del ojo fuera de la línea media. Conviene esperar cinco minutos antes de examinar el reflejo en el lado contrario, para permitir que el sistema oculovestibular se estabilice. En la muerte cerebral no existe ningún tipo de movimiento ocular.

Reflejo nauseoso. Mediante una sonda se estimula el velo del paladar blando, la úvula y la orofaringe; en condiciones normales se producen náuseas y arqueos, en la muerte cerebral no hay respuesta.³⁴

Reflejo tusígeno. Se introduce una sonda a través del tubo endotraqueal para provocar el reflejo de la tos, pero en la muerte cerebral no ocurre ningún movimiento.³⁴

Prueba de atropina. Explora la actividad del décimo nervio craneal y de sus núcleos troncoencefálicos. La de resistencia al efecto parasimpaticolítico de la atropina se ha considerado un criterio más para el diagnóstico de muerte cerebral. Para iniciar la maniobra se mide la frecuencia cardíaca antes y debe repetirse después de la inyección de 0.04 mg/kg de sulfato de atropina intravenosa. En las personas con muerte cerebral la frecuencia cardíaca no debe superar 10% de las cifras basales. Hay que procurar no inyectar la atropina por la misma vía venosa donde se administren drogas vasoactivas, como la dopamina, que pudieran producir taquicardia y alterar los resultados.³⁵ La atropina provoca dilatación pupilar, por lo que hay que llevar a cabo esta maniobra después de la exploración del reflejo fotomotor. El incremento brusco de la frecuencia cardíaca en pacientes con hipertensión endocraneal severa que aún no están en muerte cerebral puede elevar de manera peligrosa la presión intracraneal.³⁶

Prueba de apnea.^{37,38} Se valora la respuesta del centro respiratorio sometiendo a la persona a un estímulo supra-máximo; esto es producir hipercapnia mayor a 60 mmHg. Las contraindicaciones para efectuar la prueba son: EPOC, insuficiencia respiratoria aguda, inestabilidad hemodinámica, térmica y metabólica, o administración de fármacos depresores del sistema nervioso central.

Es aconsejable que el individuo mantenga una volemia apropiada, que esté normotérmico, (36 °C), y que su tensión arterial sistólica sea igual o superior a 90 mmHg.

Antes de la realización de la prueba hay que oxigenar al paciente con O₂ al 100% durante 15 minutos, y modificar adecuadamente los parámetros del respirador para corregir la hiperventilación. Esto permitirá obtener un valor de PaCO₂ igual o superior a 40 mmHg, lo que abreviará la prueba y evitará la apnea poshiperventilación. Los pasos a seguir en la prueba de apnea son los siguientes:

1. Gasometría arterial (después de haber hiperoxigenado al paciente y de corregir la PaCO₂) para comprobar los valores previos y calcular el tiempo que tiene que estar desconectado del respirador.
2. Se desconecta la persona del respirador y se introduce por un tubo endotraqueal un catéter conectado a una fuente de oxígeno a tres litros por minuto, con el fin de oxigenar por difusión. En situaciones de normotermia, y partiendo de una PaCO₂ de 40 mmHg preapnea, el tiempo de desconexión debe ser de 8 a 10 minutos.
3. Durante el tiempo que permanezca la persona desconectada de la ventilación mecánica, se observará el tórax y el abdomen para corroborar que no exista ningún movimiento respiratorio. Se controlará la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso continua, y se vigilará en el monitor la tensión arterial y el ritmo cardiaco. El tiempo de desconexión del respirador puede variar y estará en función de los valores previos de PaCO₂ y de la temperatura del paciente. Al no haber movimientos respiratorios no se produce, por tanto, la ventilación, y se elevan las cifras de PaCO₂ aproximadamente 2 a 3 mmHg por cada minuto de desconexión.
4. Se hace una gasometría arterial al término del lapso programado de desconexión del respirador, y se reconecta la ventilación mecánica. Al final de la prueba, la PaCO₂ debe ser superior a 50-60 mmHg, cifra suficiente para estimular el centro respiratorio. Los criterios ingleses recomiendan valores de PaCO₂ mayores de 50 mmHg, mientras que los elaborados por la Comisión Presidencial y la Academia Americana de Neurología fijan cifras de 60 mmHg.
5. En pacientes respiratorios crónicos, retenedores de CO₂, se necesita alcanzar valores mayores de CO₂ para estimular el centro respiratorio, lo que estará en función de los lineamientos previos con

los que se manejaba al enfermo; en estos casos no hay recomendaciones concretas para realizar la prueba de apnea

Prueba de apnea modificada. Si la situación clínica no permite desconectar al paciente, una opción viable es la hipoventilación controlada, que se logra reduciendo la frecuencia respiratoria a cuatro respiraciones por minuto, sin alterar el resto de los parámetros del ventilador. Se puede así mantener la presión positiva en la vía aérea y minimizar el riesgo de hipoxemia, mientras se evalúan los movimientos respiratorios; si éstos no se perciben una vez que la PaCO₂ es de 60 mmHg, se desconecta al paciente durante un minuto. Si al término de la prueba siguen sin manifestarse los movimientos, se considerará positiva para el diagnóstico de muerte encefálica; en caso contrario, será negativa para el diagnóstico de muerte cerebral.

Pruebas confirmatorias

Las técnicas confirmatorias de la muerte encefálica son estudios que evalúan determinados aspectos de la función del sistema nervioso central o de la circulación arterial intracraneal. Estos estudios solo apoyarán o no el diagnóstico por si solas no tienen valor para establecer muerte cerebral.

Se pueden clasificar en dos grupos:

- a) Las que evalúan la actividad eléctrica del sistema nervioso (electroencefalograma y los potenciales evocados).
- b) Las que evalúan la circulación arterial craneal: (arteriografía de los cuatro vasos encefálicos, la gammagrafía encefálica hexametil-propilenoaminooxima (HMPAO) y el Doppler transcraneal) (Cuadro 2).

Electroencefalograma. El paciente debe estar normotérmico y normotenso. El silencio eléctrico se define como la falta de actividad eléctrica de origen cerebral superior a 2 microvoltios. Los electrodos se colocan en las regiones frontales, temporales, occipitales y parietales, con una separación no mayor de 10 cm. Al silencio eléctrico cerebral también se le conoce como trazado nulo o electroencefalograma plano. Esta prueba 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, tampoco del troncoencéfalo; por tanto, la asociación “electroencefalograma plano igual a muerte encefálica”, muy difundida

Cuadro 2. Pruebas diagnósticas instrumentales de muerte encefálica.

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

en la sociedad e incluso entre personal médico inexperto en la materia, es un grave error. Otra gran limitación de esta técnica es que su resultado es influido por fármacos depresores del sistema nervioso central, motivo por el cual no puede usarse en sujetos a quienes se administró este tipo de tratamiento o que están en coma barbitúrico como medida para controlar su presión intracraneal.³⁹

Potenciales provocados. Los potenciales provocados son la respuesta del sistema nervioso central 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, estas respuestas utilizan técnicas de procesamiento computado de promedios que permiten sustraerlos del resto de la actividad eléctrica; para conseguir esto, es necesario inducir cientos de estímulos que se visualizan en un osciloscopio de rayos catódicos y se registran posteriormente en papel. Según el estímulo sensorial provocado, pueden obtenerse potenciales visuales, auditivos y somatosensoriales. Para el diagnóstico de muerte cerebral se prefieren los somatosensoriales del nervio mediano; en esta situación sólo persisten las ondas generadas en el plexo braquial y la médula espinal, y desaparecen las originadas intracranealmente. Entre las ventajas de los potenciales evocados hay que destacar que es una técnica no invasora que puede realizarse a “pie de cama”, lo que facilita apreciar su evolución clínica. Salvo casos muy excepcionales, los potenciales evocados no son abolidos por fármacos depresores del sistema nervioso central.⁴⁰

Doppler transcraneal.^{41,42} Es una técnica ultrasónica no invasora que mide la velocidad y la dirección de la sangre local en la porción proximal de las grandes arterias intracraneales. No calcula el flujo sanguíneo cerebral global ni regional, sino la *velocidad* del flujo sanguíneo de las arterias intracraneales. Cuando un paciente con lesión intracraneal tiene un aumento incontrolado de la presión intracraneal (PIC) y una reducción paralela de la presión de perfusión cerebral, se produce progresivamente un cese del flujo sanguíneo cerebral, o paro circulatorio cerebral, que provoca la muerte encefálica. Para diagnosticar el paro circulatorio cerebral en la muerte encefálica, se recomienda realizar dos exploraciones Doppler con un intervalo de separación mínimo de 30 minutos, con equipo adecuado y personal capacitado. El criterio diagnóstico de paro en la circulación cerebral tiene un rango de sensibilidad de 70.5 a 100% y especificidad de 97.4 a 100%. El Doppler transcraneal de la arteria basilar y la cerebral media para determinar muerte cerebral muestra una consistencia significativa. Esta técnica podría acortar los tiempos de diagnóstico.

Arteriografía cerebral. La arteriografía cerebral de los cuatro vasos es el patrón de referencia para evaluar el flujo sanguíneo cerebral y de la fosa posterior, pero tiene la desventaja de que es necesario trasladar al enfermo; además, se usa contraste intravenoso, el cual puede ocasionar daño renal. En individuos con muerte cerebral hay obstrucción del flujo en la arteria carótida interna y las arterias vertebrales debido al incremento de la presión intracraneal.

Angiografía por tomografía computada.⁴³ El angio-Tc con o sin estudio de perfusión cerebral, es una técnica rápida, mínimamente invasora, fácil de realizar, con disponibilidad de 24 horas, y que confirma la ausencia de circulación intracraneal. Es especialmente adecuada para pacientes que requieren pruebas instrumentales “de flujo”, ya que en sus resultados no interfieren alteraciones metabólicas o farmacológicas.⁴⁴

Gamagrafía cerebral con Tc99 (SPECT). En muchos países se recomiendan las pruebas de flujo sanguíneo cerebral cuando la evaluación clínica y el electroencefalograma no son confiables. El gammagrama con Tc99 SPECT provee una imagen multiplanar de la perfusión del tejido cerebral. Puede servir como patrón de referencia en la confirmación de la muerte cerebral por cuatro razones: a) no es invasora, b) muestra una imagen clara del cráneo

vacío de perfusión, *c*) revela la perfusión tisular, que es el núcleo de la evaluación de la viabilidad cerebral y *d*) define de manera adecuada la muerte cerebral, que muestra la ausencia de perfusión cerebral por debajo del foramen, y puede repetirse sin causar daño en pacientes sin muerte cerebral.

Consideraciones legislativas de la muerte cerebral en México

La Ley General de Salud, publicada el 7 de febrero de 1984, que entró en vigor el 1 de julio de 1984, dedica su título decimocuarto a la donación, trasplantes y pérdida de la vida. Específicamente, los artículos 343 y 344 del capítulo IV se refieren a la pérdida de la vida.

Artículo 344 de la Ley General de Salud en México

La muerte cerebral se define como la ausencia total e irreversible de todas las funciones cerebrales.

Se puede considerar muerte cerebral cuando existen los siguientes signos:

- I. Pérdida permanente e irreversible de conciencia y de respuesta a estímulos sensoriales.
- II. Ausencia de automatismo respiratorio.
- III. Evidencia de daño irreversible del tallo cerebral, manifestado por la arreflexia pupilar y ausencia de movimientos oculares en pruebas vestibulares y de respuesta a estímulos nociceptivos.

En la legislación mexicana en concordancia con el resto del mundo se ha determinado que la muerte cerebral es irreversible y que puede considerarse el fin de la vida.

De acuerdo con los criterios del artículo 344, no hay diferencia entre el estado vegetativo persistente y la muerte cerebral. El personal de salud debe involucrarse en la creación de una normatividad y lenguaje común sobre muerte cerebral, mientras que la ley debe adecuarse a los avances tecnológicos y humanísticos.⁴⁵

CONCLUSIONES

1. La muerte del encéfalo es legalmente aceptado como la culminación de la vida.
2. El diagnóstico de muerte cerebral es esencialmente clínico.

3. Las pruebas auxiliares son de gran ayuda pero, por sí mismas, no establecen el diagnóstico de muerte cerebral.
4. La oportunidad del diagnóstico favorecerá que los programas de trasplantes se fortalezcan.

REFERENCIAS

1. Tuttle-Newhall JE, Krishnan SM, Levy MF, McBride V, Orlowski JP, Sung RS Organ donation and utilization in the United States: 1998–2007. *Am J Transplant* 2009;9:879-893.
2. Información del Centro Nacional de Trasplantes en relación al estado actual de la donación y trasplante de órganos en México. (Revisado el 29 de agosto de 2012) http://www.cenatra.gob.mx/rnt/Grafica_img_le_2.php.
3. Baron L, Shemie SD, Teitelbaum J, Doig CJ. Brief review: history, concept and controversies in the neurological determination of death. *Can J Anaesth.* 2006;53:602-608.
4. A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain death. *JAMA* 1968;205:337-40.
5. Mohandas A, Chou SN. Brain death a clinical and pathological study. *J Neurosurg* 1971;35:211-218.
6. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Br Med J.* 1976;2(6045):1187-1188.
7. The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Defining death. *JAMA* 1981;246:2184-2186.
8. Hammer MD, Crippen D. Brain death and withdrawal of support. *Surg Clin North Am* 2006;86:1541-1551.
9. Mollaret P, Goulon M. The depassed coma. *Rev Neurol (Paris)* 1959;101:3-15.
10. Canadian Neurocritical Care Group. Guidelines for the diagnosis of brain death. *Can J Neurol Sci* 1999;26(1):64–66.
11. Wijdicks EFM. Brain death worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20-25.
12. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004;3:537-546.
13. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-737.
14. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
15. Coleman MR, Menon DK, Fryer TD, Pickard JD. Neurometabolic coupling in the vegetative and minimally conscious states: preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:432-434.
16. Smith E, Delargy M. Locked-in syndrome. *BMJ* 2005;330:406-409.
17. Bauer G, Gerstenbrand F, Rumpel E. Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol* 1979;221:77-91.
18. Plum F, Posner JB: *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Contemporary Neurology Series 19. Second Edition. Philadelphia, Davis, 1980, pag. 117-128.

19. López-Navidad A, Caballero FDP. Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs. *Transplantation* 2000;70:131-135.
20. Ivan LP. Spinal reflexes in cerebral death. *Neurology* 1973;23:650-652.
21. McNair NL, Meador KL. The undulating toe flexion sign in brain death. *Mov Disord* 1992;7:345-347.
22. Saposnik G, Bueri JA, Mauriño J, Saizar R, Garretto NS. Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology* 2000;54:221-223.
23. 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.
24. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. 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.
25. Pallis C. ABC of brain stem death. Pitfalls and safeguards. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1720-1722.
26. Grattan-Smith PJ, Butt W. Suppression of brainstem reflexes in barbiturate coma. *Arch Dis Child* 1993;69(1):151-152.
27. Chandler JM, Brili RJ. Brainstem encephalitis imitating brain death. *Crit Care Med* 1991;19:977-979.
28. Peiffer KM. Brain death and organ procurement. *Am J Nurs*. 2007;107:58-67; quiz 68.
29. Arbour R. Clinical management of the organ donor. *AACN Clin Issues*. 2005;16:551-580
30. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanella M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anestesiol* 75:125-133.
31. Grattan-Smith PJ, Butt W. Suppression of brainstem reflexes in barbiturate coma. *Arch Dis Child* 1993;69:151-152.
32. Carpenter MB. *Neuroanatomía Fundamentos*. 4ta edición Editorial. Ed Médica Panamericana. 1994.
33. Afifi AK. , Bergman RA. *Neuroanatomía funcional: Texto y atlas*. 2ª ed. México: McGraw-Hill, 2006
34. Fustinoni O, Fustinoni JC. *Semiología Del Sistema Nervioso: treceava Edición*; Editor El Ateneo, 2002
35. Vaghadia H. Atropine resistance in brain dead organ donors. *Anesthesiology* 1986;65:711-712.
36. Power BM, Van Heerden PV. The physiological changes associated with brain death--current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anaesth Intensive Care*. 1995;23:26-36.
37. Sreedhar R, Thomas SV. Brain death and the apnea test. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12:201.
38. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore MR, Bruce D, Conway EE Jr, Duthie SE, Hamrick S, Harrison R, Kline AM, Lebovitz DJ, Madden MA, Montgomery VL, Perlman JM, Rollins N, Shemie SD, Vohra A, Williams-Phillips JA; Society of Critical Care Medicine; Section on Critical Care and Section on Neurology of the American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations. *Crit Care Med*. 2011 ;39:2139-2155.
39. Beresford HR. Brain death. *Neurol Clin*. 1999;17:295.
40. Paniagua-Soto J, Piñero-Benitez M. Muerte encefálica: ¿cuál es el valor diagnóstico de los potenciales evocados multimodales? *Med Intensiva* 2000;24:124-34.
41. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2006 ;32:1937-1944.
42. Orban JC, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, Ichai C. Transcranial Doppler Shortens the Time Between Clinical Brain Death and Angiographic Confirmation: A Randomized Trial. *Transplantation*.2012;21:[Epub ahead of print]
43. Webb A, Samuels O. Brain death dilemmas and the use of ancillary testing. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:659-668.
44. Millán JM, Campollo J. Valor diagnóstico de la angiografía cerebral en confirmación de la muerte encefálica. Ventajas e inconvenientes. *Med Intensiva* 2000;24:135-141.
45. Velasco-Suárez M. Responsabilidad científica bioética del neurocirujano. *Gac Med Mex* 1997;133: 213-219