



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD ELÉCTRICA
CEREBRAL TRAS EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE
MUERTE ENCEFÁLICA: INCIDENCIA, IMPACTO Y
ANÁLISIS COMPARATIVO DEL
ELECTROENCEFALOGRAMA FRENTE A LA
ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

DOCTORANDO

Miguel Ángel Hernández Hernández

DIRECTORES

José Luis Fernández Torre

José Luis Hernández Hernández

Santander 2017



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA

D. José Luis Fernández Torre, Profesor Asociado del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y D. José Luis Hernández Hernández, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria

CERTIFICAN:

*Que el trabajo titulado **Persistencia de actividad eléctrica cerebral tras el diagnóstico clínico de muerte encefálica: incidencia, impacto y análisis comparativo del electroencefalograma frente a la angiografía por tomografía computarizada** que presenta D. Miguel Ángel Hernández Hernández para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Santander, a 19 de septiembre de 2017.

Dr. José Luis Fernández Torre

Dr. José Luis Hernández Hernández

A Marta, a Javier y a David
A mis padres y a mis hermanos

Agradecimientos

Son muchas las personas a las que tengo que dar las gracias y que han contribuido, de un modo u otro, a la realización de este trabajo.

Al Dr. José Luis Fernández Torre por trasmitirme su enorme capacidad de trabajo y su espíritu investigador inagotable. Él fue el responsable de iniciar este estudio y de embarcarme en el mundo de la Neurofisiología Clínica, que ha resultado para mí una nueva ventana al conocimiento de la injuria cerebral. Sus charlas docentes, su apoyo constante y su entusiasmo, me han dado fuerza en esta tarea.

A mi hermano y codirector, el Dr. José Luis Hernández Hernández, por su estímulo continuo y su apoyo para la elaboración de este trabajo, especialmente en su redacción y análisis estadístico. Por haberme trasmitido su pasión por la Medicina y por el paciente. Son muchos años animándome para alcanzar este objetivo, que por fin se culmina. Seguro que a partir de aquí, otros retos en el futuro, superar juntos tendremos.

A Cristina Muñoz por su ayuda en la recogida de datos y al resto de residentes que han participado en la revisión de las historias clínicas. A Enrique Marco de Lucas por su colaboración en la evaluación de las imágenes y en la descripción metodológica.

A todo el equipo de la UCI, especialmente de Politrauma, por su trabajo incansable en el cuidado de los pacientes y de sus familias, sobre todo en esos momentos tan duros. También a mis maestros en mi periodo de formación como intensivista, especialmente al Dr L. Espadas por enseñarme a luchar por los pacientes hasta el último momento.

Al personal de Neurofisiología Clínica y Radiodiagnóstico que ha participado en la realización e interpretación de las pruebas instrumentales, y al resto de Servicios y Unidades del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla implicadas en el manejo de los pacientes de este estudio.

A mis padres, por dedicar su vida a nosotros y por hacerme feliz. A mi hermano Paco por estar siempre ahí. A mi familia riojana por acogerme como uno más.

A David y a Javier, por sus risas y sus peleas.

A Marta, mi mujer y mi vida. Sin tu ayuda, este trabajo hubiera sido imposible.

Índice General

ÍNDICE GENERAL	I
ÍNDICE DE FIGURAS	V
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Concepto de muerte encefálica (ME)	1
1.2. Perspectiva histórica de la ME	1
1.3. Epidemiología de la ME	17
1.4. Fisiopatología y causas que llevan a la ME	18
1.5. Diagnóstico clínico de la ME	21
1.5.1. Coma estructural	22
1.5.2. Requisitos previos al diagnóstico	22
1.5.3. Protocolo para la exploración clínica neurológica (ECN)	23
1.5.4. Periodo de observación	24
1.5.5. Condiciones que dificultan el diagnóstico clínico	25
1.5.6. Lesiones primarias infratentoriales. Muerte del tronco del encéfalo	25
1.6. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico en ME	26
1.6.1. Indicaciones para la realización de las pruebas instrumentales	27
1.6.2. Tipos de pruebas instrumentales	28
1.6.3. Utilización actual de las pruebas instrumentales	30
1.6.4. El electroencefalograma	31
1.6.5. La angiografía mediante tomografía computarizada	33
1.7. Diagnóstico de la ME en España	36
1.8. ME y donación de órganos	38
1.9. ME en la edad pediátrica	40
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE ESTUDIO	43
2.1. Planteamiento del problema y justificación del estudio	45
2.2. Hipótesis del estudio	49

3. OBJETIVOS	51
3.1. Objetivos principales	53
3.2. Objetivos secundarios	53
4. MATERIAL Y MÉTODOS	55
4.1. Diseño del proyecto	57
4.2. Ámbito de aplicación	57
4.3. Población de estudio	58
4.4. Procedimiento para la certificación legal de la ME	59
4.4.1. Diagnóstico clínico de ME	59
4.4.2. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico	61
4.4.3. Certificación legal de la ME y donación de órganos	67
4.5. Variables analizadas	68
4.6. Definiciones	69
4.7. Análisis estadístico	71
4.8. Aspectos éticos	75
5. RESULTADOS	77
5.1. Análisis descriptivo de los sujetos de estudio	79
5.2. Análisis de la ECN dirigida al diagnóstico de ME	86
5.3. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico	91
5.3.1. Pruebas instrumentales utilizadas en toda la población de estudio	91
5.3.2. Pruebas instrumentales utilizadas en el grupo A	93
5.3.3. Pruebas instrumentales utilizadas en el grupo B	94
5.4. Análisis de los pacientes del grupo A con PAEC en el EEG	96
5.5. Análisis de los pacientes del grupo A con persistencia de flujo en la ATC	102
5.5.1. Resultados de la ATC para el diagnóstico de la ME	102
5.5.2. Características de los pacientes con ATC no confirmatoria de ME	104
5.6. Análisis comparativo de los pacientes del grupo A según el método inicial elegido para el diagnóstico legal de la ME	109

5.7. Análisis según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica	113
5.8. Análisis del periodo de observación propuesto en la legislación	117
5.9. Análisis de los pacientes con lesión primaria infratentorial y resultado de las pruebas instrumentales	123
5.10. Análisis de los resultados de la entrevista familiar para la donación	127
6. DISCUSIÓN	133
6.1. Consideraciones generales	135
6.2. Consideraciones basadas en los objetivos del estudio	140
6.2.1. Incidencia de PAEC en el EEG tras una ECN completa compatible con la ME	140
6.2.2. Factores relacionados con la PAEC y patrón de actividad en el EEG	143
6.2.3. Método inicial para certificar la ME tras una ECN completa: EEG o ATC	147
6.2.4. Periodo de observación en la ME	151
6.2.5. IDME y su influencia en la entrevista familiar para la donación	155
6.2.6. ECN inicial en el diagnóstico de ME	157
6.3. Limitaciones del estudio	159
7. CONCLUSIONES	163
8. BIBLIOGRAFÍA	167
9. ANEXOS	193
10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	197

Índice de Figuras

Figura 1. Representación gráfica de la dilatación pupilar (siglo XIX)	2
Figura 2. Cambios en el EEG tras oclusión vascular temporal	3
Figura 3. Arteriografía cerebral y signo de “cola de rata” en ME	4
Figura 4. EEG evolutivo hasta la ausencia de actividad eléctrica cerebral	5
Figura 5. Esquema del montaje experimental de Mitchell	7
Figura 6. Cabecera del programa emitido por la BBC sobre donación	12
Figura 7. Portada del documento “Defining Death”	13
Figura 8. Pasos de la ECN	23
Figura 9. Obligatoriedad de las pruebas instrumentales en el mundo	26
Figura 10. Evolución de las tasas de donación en España	39
Figura 11. Ejemplos de PAEC e IEC en el EEG	64
Figura 12. Ejemplos de resultados en la ATC	66
Figura 13. Procedimiento para el diagnóstico legal de la ME	74
Figura 14. Incidencia anual de casos de ME en relación al total de ingresos	79
Figura 15. Histograma de frecuencias según la edad	80
Figura 16. Media anual de la edad a lo largo del periodo de estudio	80
Figura 17. Distribución de pacientes según el sexo	81
Figura 18. Causas de la ME	82
Figura 19. Etiología de los ACVAs	82
Figura 20. Causas de la ME a lo largo del periodo de estudio	83
Figura 21. Pacientes con ACVA y TCE según la década del estudio	84
Figura 22. Localización primaria de las lesiones que llevaron a la ME	85
Figura 23. Situación tras el diagnóstico de ME	86
Figura 24. Resultados de la ECN hasta alcanzar el diagnóstico clínico	87
Figura 25. Número de ECNs realizadas por paciente	89
Figura 26. Intervalo hasta la ME según el resultado de la ECN inicial	90
Figura 27. Distribución de los pacientes según si la ECN definitiva fue completa (grupo A) o incompleta (grupo B)	91
Figura 28. Total de pruebas instrumentales empleadas para certificar la ME	92
Figura 29. EEG frente a ATC en relación a la confirmación diagnóstica de ME	92
Figura 30. EEG frente a ECN adicional para la confirmación diagnóstica de ME	93

Figura 31. Procedimiento diagnóstico hasta confirmar legalmente la ME	95
Figura 32. Porcentaje de pacientes con PAEC en el EEG	96
Figura 33. Patrones no confirmatorios de ME en el EEG	97
Figura 34. Relación entre la PAEC en el EEG y lesión primaria infratentorial	100
Figura 35. Distribución del IDME según el resultado del EEG	101
Figura 36. Porcentaje de pacientes con ATC compatible con la ME	102
Figura 37. Criterios radiológicos utilizados en la ATC para confirmar la ME	103
Figura 38. Resultados de la ATC tras la revisión retrospectiva si se hubiese aplicado el score-4 para confirmar la ME	104
Figura 39. Distribución del IDME entre pacientes con y sin flujo en la ATC	107
Figura 40. Relación entre persistencia de flujo en la ATC y el origen de la lesión	107
Figura 41. Método inicial elegido para el diagnóstico de ME tras la ECN completa	109
Figura 42. IDME según el primer método utilizado para certificar la ME	110
Figura 43. Pacientes en ME según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica	114
Figura 44. Métodos de diagnóstico de ME a lo largo del periodo de estudio	114
Figura 45. Métodos diagnósticos de ME utilizados según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica	116
Figura 46. Relación entre la disponibilidad de Neurofisiología Clínica 24/7 y un IDME inferior a 6 horas	117
Figura 47. Distribución de los pacientes diagnosticados mediante prueba instrumental dependiendo de la causa de la obligatoriedad legal de su uso	118
Figura 48. Diagrama de flujo para el diagnóstico de ME y grupo opcional-6h	119
Figura 49. Distribución de los pacientes del grupo opcional-6h según el IDME	120
Figura 50. Distribución del grupo opcional-6h según el retraso hasta la realización de la primera prueba instrumental	120
Figura 51. Distribución de pacientes del grupo opcional-6h según el resultado y tipo de prueba instrumental en relación con el intervalo desde la ECN hasta su realización	121
Figura 52. Distribución de pacientes del grupo opcional-6h según el resultado real y revisado (según score-4) de la ATC y el intervalo desde la ECN hasta su realización	122

Figura 53. Distribución de pacientes del grupo opcional-24h según el intervalo desde la ECN hasta la realización de la prueba instrumental y tipo de prueba utilizada	123
Figura 54. Resultado de las pruebas instrumentales en pacientes con lesión infratentorial y ECN completa	124
Figura 55. Intervalo desde la ECN completa a la primera prueba instrumental en pacientes con lesión infratentorial	124
Figura 56. Intervalo desde la ECN completa a la segunda prueba instrumental	125
Figura 57. Resultado de la entrevista familiar para la donación de órganos	127
Figura 58. Relación entre el resultado de la entrevista familiar y el IDME	130

Índice de Tablas

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las pruebas instrumentales	30
Tabla 2. Factores asociados con una ECN inicial incompleta o no definitiva	88
Tabla 3. Variables relacionadas con una ECN inicial incompleta o no definitiva	89
Tabla 4. Características de los pacientes con PAEC en el EEG	98
Tabla 5. Características de los pacientes del grupo A en los que se eligió el EEG como primera prueba instrumental	99
Tabla 6. Variables relacionadas con la PAEC en el EEG	100
Tabla 7. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con persistencia de flujo cerebral en la ATC	105
Tabla 8. Características generales de los pacientes diagnosticados mediante una ECN completa y ATC como primera prueba instrumental	106
Tabla 9. Variables relacionadas con la persistencia de flujo en la ATC	108
Tabla 10. Variables relacionadas con el resultado de la ATC según el score-4	108
Tabla 11. Características comparativas de los pacientes del grupo A según la prueba instrumental inicial elegida para el diagnóstico de ME	111
Tabla 12. Variables relacionadas con la elección de la ATC frente al EEG	112
Tabla 13. Características de los pacientes del grupo A según si el diagnóstico de ME se obtuvo mediante una prueba instrumental o fue exclusivamente clínico	112
Tabla 14. Variables relacionadas con la elección de un diagnóstico exclusivamente clínico como primera opción frente a una prueba instrumental	113
Tabla 15. Características de los pacientes según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica	115
Tabla 16. Características comparativas según la localización de la lesión primaria causante de la ME	126
Tabla 17. Características de los pacientes según el resultado de la entrevista familiar para la donación	128
Tabla 18. Resultados sobre donación de órganos y su relación con el IDME	129
Tabla 19. Variables relacionadas con la negativa familiar a la donación en toda la población de estudio	130
Tabla 20. Variables relacionadas con la negativa familiar a la donación en los pacientes del grupo A	131

Abreviaturas

AAN	American Academy of Neurology
ACNS	American Clinical Neurophysiology Society
ATC	angiografía mediante tomografía computarizada
BIS	índice biespectral
BBC	British Broadcasting Corporation
CPAP	presión positiva continua de la vía aérea
DTC	doppler transcraneal
ECN	exploración clínica neurológica
EEG	electroencefalograma
EEUU	Estados Unidos
GGBB	ganglios basales
HIC	hemorragia intracerebral
HSA	hemorragia subaracnoidea
HSD	hematoma subdural
HUMV	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IDME	intervalo diagnóstico de muerte encefálica
IEC	inactividad eléctrica cerebral
ME	muerte encefálica
MIP	máxima intensidad de proyección
MPR	reconstrucción multiplanar
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PAEC	persistencia de actividad eléctrica cerebral
PEATs	potenciales evocados auditivos troncoencefálicos
pCO₂	presión parcial de dióxido de carbono
PCR	parada cardiorrespiratoria

PIC	presión intracraneal
PPC	presión de perfusión cerebral
PTiO2	presión tisular de oxígeno cerebral
R.D.	Real Decreto
RIC	rango intercuartílico
RMN	resonancia magnética nuclear
Score-4	escala de 4 puntos
SNC	sistema nervioso central
TC	tomografía computarizada
Tc⁹⁹-HMPAO	tecnecio 99 hexametilpropilenamina oxima
TCE	traumatismo craneoencefálico
UCI	unidad de cuidados intensivos
UCIG-B	unidad de cuidados intensivos traumáticos y neuroquirúrgicos

*“Los límites que separan la vida y la muerte son, como mucho, sombríos y vagos.
¿Quién podría decir donde comienza una y termina la otra?”.*

Edgar Allan Poe

Capítulo 1. Introducción

1.1. Concepto de Muerte Encefálica (ME)

La muerte del individuo basada en criterios neurológicos o ME, a diferencia de la muerte basada en criterios cardiorrespiratorios, se define como el cese irreversible de las funciones encefálicas, esto es, la constatación de un coma arreactivo de etiología estructural conocida y carácter irreversible (1,2).

En España, la definición de ME implica la pérdida completa e irreversible de la función encefálica, considerando al encéfalo como la porción del sistema nervioso central (SNC) contenido dentro del cráneo y que comprende el cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo (3).

Sin embargo, a pesar de que el concepto de ME está mundialmente aceptado, tanto por la comunidad científica como por la sociedad en su conjunto, todavía no existe a nivel internacional un criterio uniforme en muchos de sus aspectos, existiendo diferencias entre regiones o países derivadas fundamentalmente de cuestiones éticas, legales, religiosas o culturales (4–7).

1.2. Perspectiva histórica de la ME

Desde el punto de vista médico, la definición de la muerte y de la vida y el proceso necesario para su diagnóstico están necesariamente influenciados por la filosofía, la teología, la medicina, la tecnología y el contexto político y social de cada época (8).

El concepto clásico de muerte ha estado siempre ligado al cese de la respiración y de la circulación. En los siglos XVIII y XIX hubo un especial interés por el diagnóstico de la muerte relacionado con el temor de la población a ser enterrado vivo (9). En 1819, René Laennec (10) inventó el estetoscopio y más tarde, el médico francés Eugene Bouchut, (11) lo aplicó como herramienta para confirmar la ausencia de latido cardíaco. En su trabajo publicado en 1846, enumeraba las diferentes causas que pueden simular la muerte, como la catalepsia, la apoplejía, el síncope, la epilepsia o el uso de drogas anestésicas como el éter o el cloroformo, y describió los signos de muerte que dependen del cese de la función cerebral. Entre estos signos, Bouchut incluía la pérdida de los sentidos y de las facultades intelectuales, la pérdida simultánea de todos los esfínteres,

la inmovilidad del cuerpo, la caída de la mandíbula, la flexión del pulgar y la dilatación pupilar progresiva (figura 1).

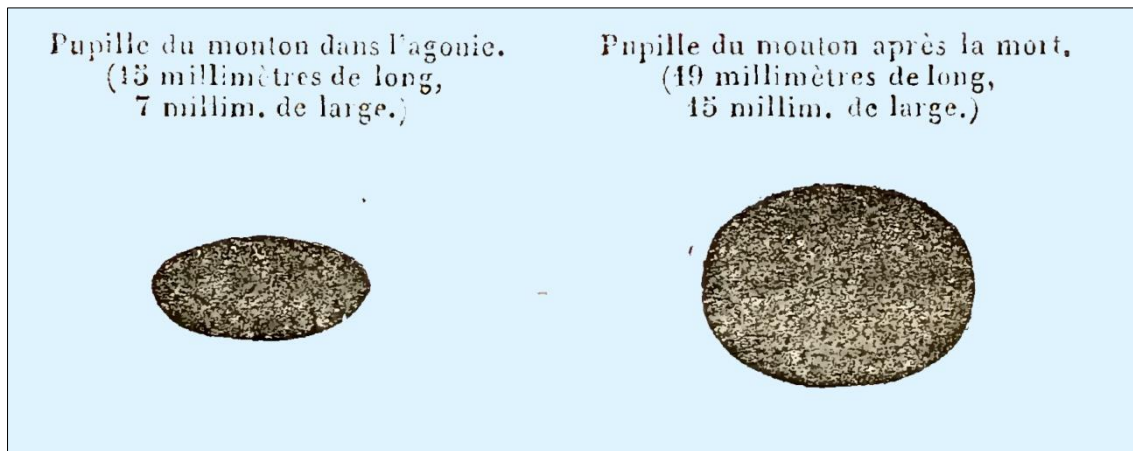


Figura 1. Representación gráfica de la dilatación pupilar progresiva como signo de ME. Modificado de Bouchut (11).

Otros autores como Richardson (12), describieron también drogas relacionadas con la muerte aparente entre las que se incluían la atropina, el nitrato de amilo, el curare, el cianuro o el oxígeno puro.

La evolución del concepto de la ME corre paralela al conocimiento sobre la fisiopatología de la presión intracraneal (PIC). Así, en 1866, Leyden (13) fue capaz de realizar una medición de la PIC en perros, describiendo los efectos de su aumento: bradicardia, dolor, crisis epilépticas, coma, dilatación pupilar y respiración irregular, llegando a la parada respiratoria y posteriormente a la cardíaca. Sus experimentos pusieron de manifiesto que la muerte se producía por el daño del centro respiratorio y ya insinuaba que sería imposible matar al animal si se le pudiera proporcionar respiración artificial.

Las primeras descripciones en pacientes con estados neurológicos similares a lo que hoy conocemos como ME se remontan a finales del siglo XIX, cuando en 1892 Jalland relata en un paciente con un absceso cerebral *“la maravillosa manera en que la respiración reapareció después de haber cesado un tiempo cuando el pus fue evacuado, fue la causa de la sorpresa de todos los presentes en la operación”* (9,14). Pero probablemente la primera vez que el concepto de ME aparece en la literatura médica es en 1894 cuando Horsley (15) describe: *“el paciente cayó muerto en la cama y la respiración cesó súbitamente, mientras que el corazón todavía continuaba latiendo.*

Este es el final común de prácticamente todos los casos de presión intracraneal patológica". Durante este periodo se describieron varios pacientes más con hemorragia cerebral, fractura hundimiento craneal o tumores donde se constataba el fallecimiento por parada respiratoria que acontecía, incluso horas antes de la parada cardíaca (16,17).

En 1902, Harvey Cushing, que realizó estudios sobre el efecto sistémico de la elevación de la PIC, observó como el flujo sanguíneo cerebral se paraba cuando ésta aumentaba por encima de la presión arterial sistémica, describiendo la conocida hoy como "triada o reflejo de Cushing", caracterizada por hipertensión, bradicardia y respiración irregular tras el incremento rápido de la PIC, que evolucionaba hacia la herniación cerebral y a la muerte (18–20).

Casi a la par, se producen dos acontecimientos clave en el diagnóstico neurológico. En 1927, el portugués Egas Moniz (21) describe la técnica para la realización de la arteriografía cerebral y en 1929, Hans Berger (22) inventa el electroencefalograma (EEG) permitiendo el registro de la actividad eléctrica cerebral en humanos.

En 1938, Sugar y Gerad (23) describieron los cambios en los potenciales eléctricos en diferentes regiones cerebrales mediante EEG, tras la oclusión temporal de las arterias carótidas y vertebrales en gatos, alcanzando un trazado plano en pocos segundos que se recuperó tras la apertura del flujo cerebral (figura 2). El tiempo desde la oclusión vascular hasta la desaparición de los potenciales eléctricos varió desde 10 segundos en la corteza, hasta 40 a nivel bulbar, demostrando la relación directa entre el flujo y la actividad eléctrica y su importancia en el mantenimiento de la función cerebral. Otros autores como Van Harreveld (24) encontraron también hallazgos similares.

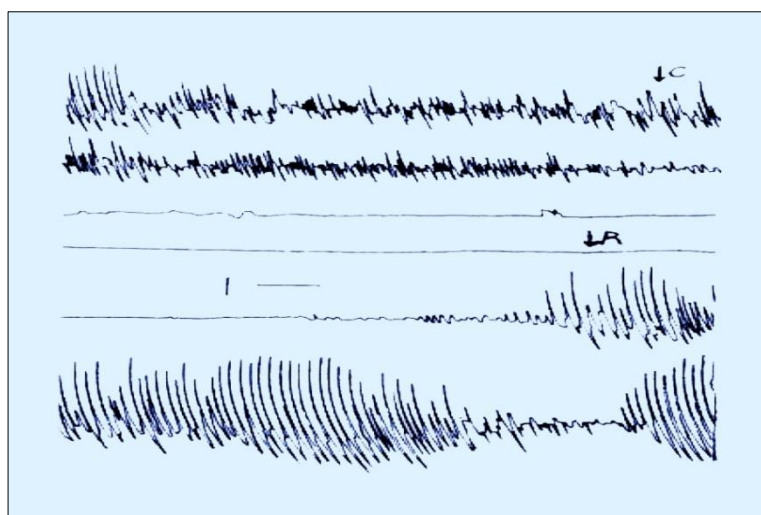


Figura 2. Cambios en el EEG tras oclusión vascular temporal. Anoxia y recuperación de la corteza motora. (C) Clampaje carotídeo. (R) Desclampaje carotídeo. Cada línea horizontal equivale a 10". Modificado de Sugar y Gerad (23).

Pero sin duda, el punto de inflexión del concepto actual de la ME se remonta a la mitad del siglo XX, coincidiendo con la epidemia de poliomielitis en Copenhague en 1952 (25). Aunque ya en 1627 Willian Harvey (26) había sido capaz de mantener insuflados los pulmones de un gallo decapitado con un fuelle, fue en Copenhague donde se llevó a la práctica clínica por primera vez la ventilación artificial con presión positiva. Este acontecimiento fue el germen de las unidades de cuidados intensivos (UCIs) actuales. El desarrollo, entre los años 1950 y 1960, de las técnicas de reanimación cardiopulmonar como la desfibrilación y el masaje cardíaco externo, y sobre todo, la ventilación mecánica artificial, permitió el mantenimiento respiratorio prolongado en todo tipo de pacientes. Entre ellos se incluían aquellos con graves lesiones cerebrales que evolucionaban a la ME y que hasta esa fecha no había podido producirse, ya que la pérdida de la función cerebral inevitablemente iba asociada a la parada respiratoria y cardíaca (27).

La posibilidad del mantenimiento respiratorio permitió, en la década de los 50, la realización de arteriografías cerebrales en pacientes con apnea y coma, describiéndose los hallazgos de la circulación cerebral en casos de hipertensión intracraneal grave y herniación (figura 3). En 1953, Riishede y Ethelberg (28) son los primeros en objetivar la ausencia de paso de contraste a los vasos cerebrales, evidenciando un afilamiento en “cola de rata” a nivel carotideo en 5 pacientes, todos ellos sin evidencia de obstrucción vascular en la autopsia. Los mismos hallazgos fueron publicados posteriormente por Horwitz y Dunsmore, entre otros autores (29,30).

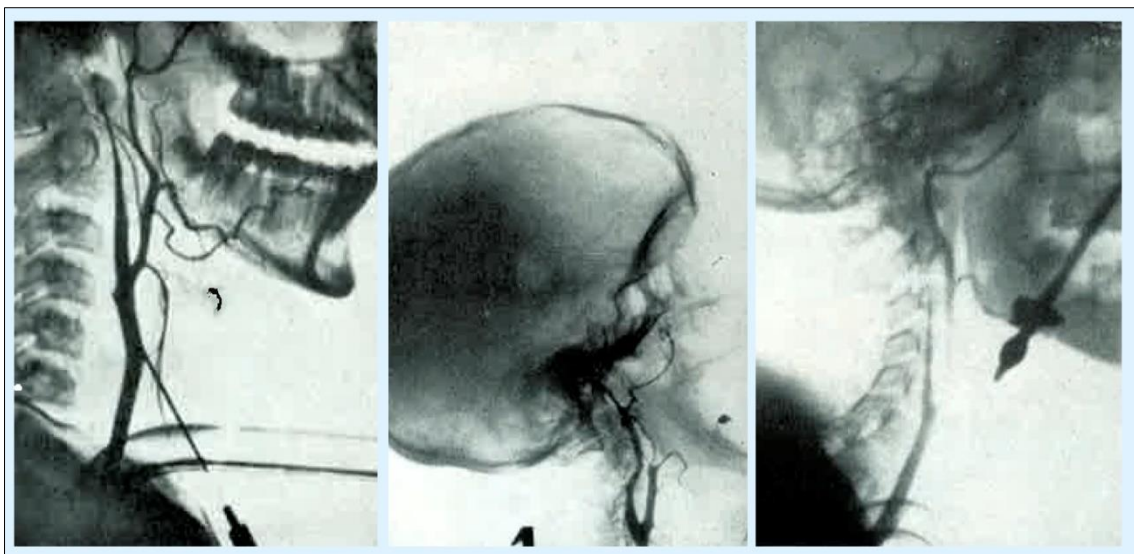


Figura 3. Arteriografía cerebral en varios pacientes donde se objetiva el afilamiento de la carótida interna (signo de “cola de rata”).

Modificado de Lecuire J (30)

En el año 1956, Lofstedt y von Reis (31) estudian 6 pacientes conectados a ventilación mecánica y que presentaron apnea, ausencia de reflejos, hipotensión, poliuria e hipotermia. Encuentran igualmente una ausencia de paso de contraste cerebral en la arteriografía. Ninguno de ellos se declaró como muerto hasta que se produjo la parada cardíaca entre 2 y 26 días después. La necropsia practicada reveló necrosis cerebral avanzada sin obstrucción anatómica vascular, proponiendo el aumento de la PIC o el desarrollo de vasoespasmo como posibles causas de los hallazgos radiológicos.

Es en 1959 cuando un grupo de neurólogos y neurofisiólogos franceses, consiguen avances significativos en el conocimiento de la ME. Pierre Mollaret y Maurice Goulon (32), que trabajaban en Le Centre de Réanimation Respiratoire de L'Hôpital Claude-Bernard de Paris (33), acuñan el término de “*coma dépassé*” (coma irreversible) como un cuarto estado de coma aún más profundo que los tres que se conocían hasta ese momento (*vigile, type, carus*). Este artículo constituye la primera referencia que caracteriza al síndrome de ME tal y como lo conocemos en la actualidad.

En su trabajo, Mollaret y Goulon describen, en 23 pacientes con diversas lesiones cerebrales, una condición clínica caracterizada por un coma profundo con ausencia de respiración espontánea, sin ninguna reacción al estímulo doloroso, ausencia de movimientos y pérdida de todos los reflejos de tronco, junto con alteración de la termorregulación e hipotensión. En lugar de la arteriografía utilizada por Lofstedt y von Reis, los autores emplean el EEG como herramienta diagnóstica encontrando en todos ellos ausencia total de actividad eléctrica cerebral (figura 4).

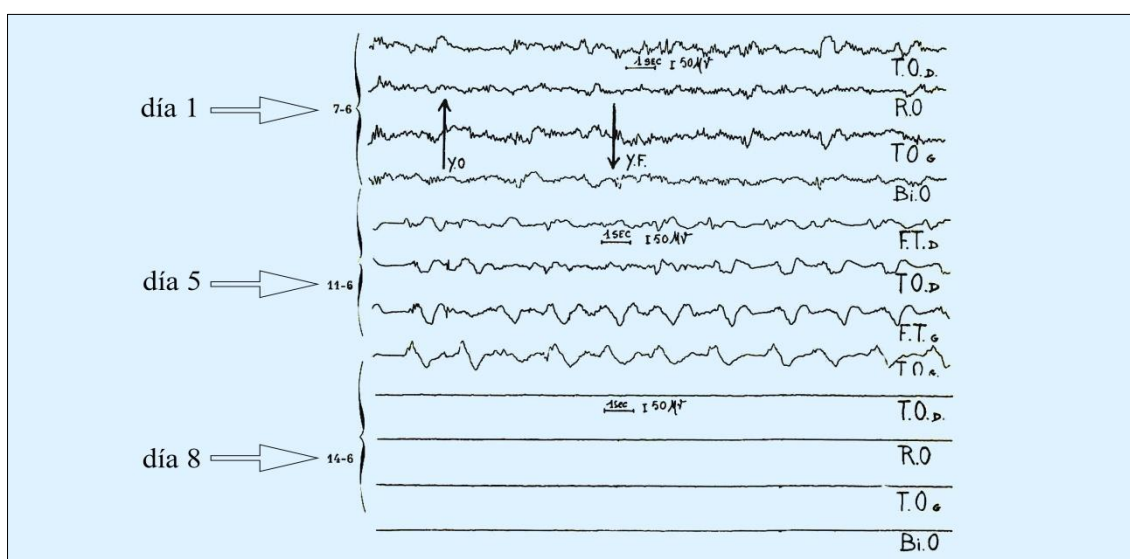


Figura 4. EEG evolutivo en un paciente hasta la ausencia de actividad cerebral. Modificado de Mollaret y Goulon (32)

Estos autores objetivan además, que fue posible el mantenimiento de los pacientes con respiración artificial y norepinefrina, pero en todos ellos el resultado final fue irremediablemente la muerte, siendo una situación siempre incurable independientemente del tratamiento realizado. Al final de su trabajo se preguntan “¿tenemos el derecho a detener la reanimación en base a unos criterios que pretenden marcar un límite válido entre la vida y la muerte?”. Concluyen que no es posible y abogan por continuar con el soporte artificial hasta la parada cardíaca. Las autopsias de estos pacientes nuevamente muestran una necrosis cerebral masiva (34).

También en 1959, Wertheimer, Jouvett y Descotes, en Lyon (35), emplean por primera vez el término “muerte del SNC”, equiparándola al concepto de muerte basada en criterios cardiorrespiratorios e incluso publican un artículo comentando la posibilidad de retirar la ventilación artificial en estos casos (36). En sus trabajos, describen los hallazgos electroencefalográficos en estos pacientes e introducen electrodos intracerebrales a través de trépanos para realizar estimulaciones cerebrales profundas con diferente frecuencia y voltaje, sin encontrar ningún tipo de respuesta periférica. También exploran la respuesta cardíaca a la compresión ocular y del seno carotídeo y administran atropina para confirmar la destrucción del tronco del encéfalo (37).

Sin embargo, a pesar de sus hallazgos, tanto el grupo de París como el de Lyon no consideraron los criterios de muerte como definitivos, dado el bajo número de pacientes que describen. Además, llaman la atención sobre ciertas situaciones clínicas, como la intoxicación por barbitúricos o la hipotermia, que pueden simular un “coma dépassé” con EEG plano, pero con posibilidad de recuperación.

Durante esta época surgen dos corrientes opuestas de pensamiento, una que mantiene continuar el soporte artificial mientras exista latido cardíaco, y otra que se plantea si se están utilizando tratamientos en pacientes que ya no están vivos y se posiciona en contra de la futilidad terapéutica (27). Debido al cambio conceptual que supone estos hallazgos y sus posibles implicaciones éticas y religiosas, el Dr. Bruno Haig, Jefe del Departamento de Anestesia del Hospital de Innsbruck, realiza una consulta al Papa Pío XII en noviembre de 1959 mediante una carta titulada “*Diversas cuestiones religiosas y morales sobre la reanimación*” (38). En ella, Pío XII define la muerte como la completa y definitiva separación del alma y el cuerpo, y distingue la vida humana de la mera vida de los órganos.

Durante los siguientes años se realizan avances en el conocimiento de la PIC. Lundberg (39), en 1960, describe los cambios en la presión de perfusión cerebral (PPC) cuando la PIC se incrementa por encima de la presión arterial durante la herniación cerebral, y en 1962, Mitchell *et al.* (40) realizan un estudio experimental en animales donde confirman que el aumento de la PIC es la causa de la ausencia de contraste cerebral en la arteriografía (figura 5).

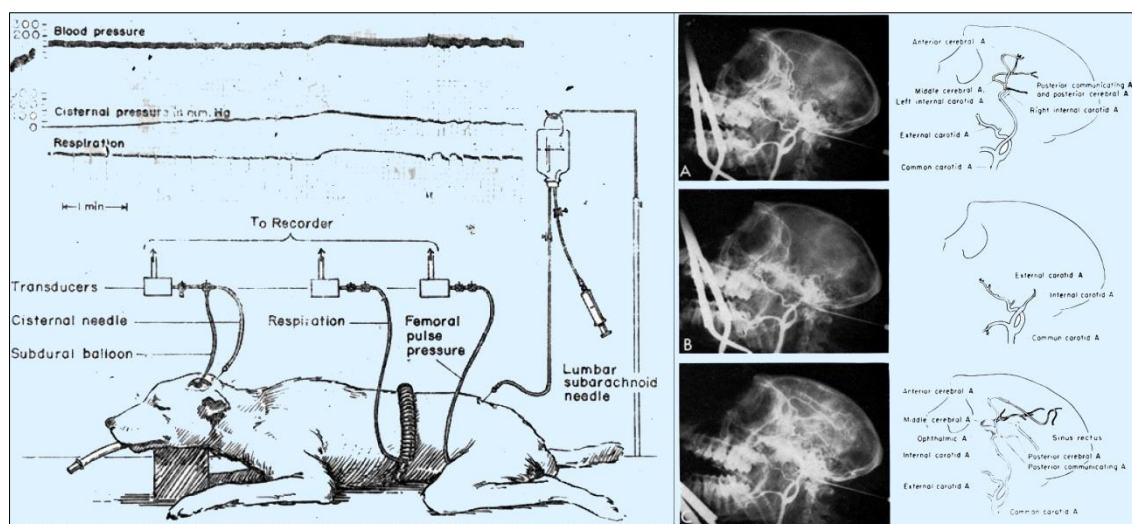


Figura 5. Esquema del montaje experimental de Mitchell. Se observa como el incremento de la PIC se asocia a la parada respiratoria cuando ésta se iguala a la presión arterial diastólica. La arteriografía muestra la ausencia de contraste cerebral, que se recupera al disminuir la PIC. Modificado de Mitchell (40).

Por otra parte, en la década de los 50 se producen importantes avances en las técnicas de soporte circulatorio extracorpóreo, la desfibrilación externa (41) y la reanimación cardiopulmonar avanzada (42,43), que también dan un vuelco al concepto de muerte por parada cardiorrespiratoria (PCR), evidenciando que la resucitación es capaz de revertir el fallecimiento cuando se instaura de forma precoz.

De forma paralela a la evolución del concepto de la ME, durante el siglo XX y gracias a la aparición de los fármacos inmunosupresores, se produce el desarrollo de las técnicas de trasplante de órganos. El primer trasplante renal entre humanos a partir de donante cadáver se realiza en Ucrania, en 1933, por el ruso Voronoy (44) a una mujer joven que fallece al cuarto día del trasplante (45). El primer trasplante renal de donante vivo es llevado a cabo en 1952 por Hamburguer y Michon (46) en París, y más tarde Murray, en 1954, realiza un trasplante renal entre dos gemelos consiguiendo una supervivencia de 8 años (47). Entre 1963 y 1967, Starzl realiza el primer trasplante

hepático (48), Hardy el primer trasplante de pulmón (49) y Barnard el primer trasplante de corazón (50).

El 3 de junio de 1963 acontece un hecho clave que liga el diagnóstico de la ME y el trasplante de órganos. Guy P.J. Alexander, un cirujano belga formado en Harvard bajo la supervisión de Murray, tras obtener el permiso de Jean Morelle, Jefe de Departamento de Cirugía de la Universidad Católica de Lovaina, realiza el primer trasplante procedente de un paciente con traumatismo craneoencefálico (TCE) grave que mostró todos los signos del “coma depasse”, extrayendo el riñón del donante cuando permanecía conectado al respirador y aún con latido cardíaco (51). El injerto funcionó inmediatamente tras el trasplante y el paciente falleció 87 días después como consecuencia de una sepsis.

De forma rápida, otros cirujanos en Europa adoptan la misma política (27,52) y en 1965 se introduce el término de ME por primera vez (53). El Simposio Internacional de la Fundación CIBA, celebrado en Londres en 1965 para tratar cuestiones éticas y legales del trasplante, supone la primera reunión científica donde se exponen abiertamente las posturas sobre la ME y el trasplante (51,54–56) y donde participa Alexander. Allí comenta su experiencia en 9 pacientes a los que extrajo los riñones para trasplante. Los donantes fueron siempre pacientes con lesiones cerebrales graves y que cumplieron los siguientes 5 criterios: 1) midriasis bilateral arreactiva; 2) ausencia total de reflejos espontáneos y al estímulo doloroso intenso; 3) ausencia de respiración espontánea cinco minutos después de retirar la ventilación mecánica; 4) hipotensión en tratamiento con drogas vasopresoras; y 5) un EEG plano (57).

Durante este Simposio, se alzan voces en contra de esta actuación, debido a la posibilidad de encontrar también un EEG isoelectrico en pacientes en coma barbitúrico o por el desacuerdo con el periodo de observación de 6 horas que proponía. Plantean también la necesidad de realizar, además del EEG, una arteriografía para evidenciar la ausencia de flujo cerebral o administrar atropina para evaluar la respuesta cardíaca. Es en este foro donde se discute, por primera vez, si es mejor la realización de un EEG o una arteriografía como herramientas necesarias para confirmar la muerte (51).

En 1968 se celebra en EEUU la primera conferencia científica con el objetivo específico de definir la ME. En ella, se exponen los criterios diagnósticos con la intención de crear un documento que sirva de base a la comunidad científica internacional (58). El

desarrollo histórico paralelo de campos como la Medicina Intensiva, la Neurología, los trasplantes y las decisiones éticas sobre el final de la vida, influyeron en la necesidad de llevar a cabo esta reunión (59). El comité Ad Hoc de la Harvard Medical School se reunió a propuesta de Robert Ebert, decano de la Harvard Medical School y estuvo formado por 13 miembros. Fue presidido por el anestesiólogo Henry Beecher, conocido por su inquietud sobre cuestiones éticas relacionadas con la ME (60–62). Nueve miembros eran médicos de diferentes especialidades (dos de ellos, Murray y Merryl encargados del programa de trasplante), a los que se sumó un teólogo, un jurista y un historiador (27,60).

El informe del comité fue titulado de manera desafortunada como *“A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death”*, y en él se establecía los criterios diagnósticos de ME. Según este documento, en pacientes en coma con daño del SNC se debe objetivar: 1) coma arreactivo a cualquier estímulo; 2) ausencia de movimientos o respiración durante un periodo de al menos una hora. Si el paciente se encuentra conectado a un respirador debe retirarse la ventilación y comprobar que no respira durante 3 minutos; 3) ausencia de todos los reflejos; 4) EEG plano o isoelectrico que debe repetirse a las 24 horas. Se debe excluir la presencia de hipotermia o intoxicación por drogas (barbitúricos) que pudieran simular el cuadro, incluyendo un EEG plano. Cuando se cumplen todos los criterios se debe declarar al paciente muerto y desconectarle del respirador, recomendando que el médico responsable consultara con uno o más médicos conocedores del caso antes de certificar la muerte. Sugieren además que la decisión de declarar a una persona muerta y desconectarla del respirador debería ser tomada por médicos no implicados en el posterior proceso de trasplante de órganos o tejidos. *“Esto es aconsejable para evitar cualquier apariencia de interés propio por parte de los médicos implicados en el trasplante”* (58).

Uno de los puntos de mayor discusión estuvo relacionado con el EEG. Hubo unanimidad entre los 13 miembros del comité en que el EEG no era esencial, pero que daba un valor adicional para apoyar el diagnóstico (63), por lo que estuvieron de acuerdo en incluirlo como condición obligatoria para certificar el fallecimiento, una vez descartada la hipotermia y la intoxicación por drogas. La discusión surgió sobre durante cuánto tiempo había que demostrar la ausencia de actividad cerebral en el EEG (60), llegándose al acuerdo finalmente de repetirlo a las 24 horas. El neurólogo Robert S.

Schwab fue el electrofisiólogo experto que participó en el documento, ya que había trabajado extensamente sobre el EEG en pacientes con coma irreversible (64). Ya entonces se planteó durante las reuniones del comité, no sólo el tiempo necesario para diagnosticar la ME tras un EEG plano, sino los casos que cumplían los requisitos clínicos de coma y sin embargo, mantenían actividad en el EEG. En los documentos se recoge la frase: *“la situación inversa, donde continua presente un trazado electroencefalográfico con actividad, pero la ausencia de respuesta clínica persiste (con o sin necesidad de asistencia respiratoria) es un problema más común”* (60). No obstante la frecuencia de este fenómeno no se describe.

En los siguientes años surgen críticas a este documento, debido a la implicación que tuvieron los médicos encargados de equipos de trasplante en su redacción (60). A pesar de ello, el documento es ampliamente adoptado a nivel internacional. En 1969 el propio Henry Beecher publica varios artículos, uno de ellos titulado *“After the definition of irreversible coma”*, donde plantea cuestiones modificables, incluyendo la obligatoriedad del EEG o los periodos de observación (62,63). Sin embargo, Robert S. Schwab consigue datos electroencefalográficos de más de 3000 casos en los que el EEG fue isoelectrico durante más de 24 horas, sin un solo caso de recuperación de la actividad cerebral, siempre que se excluyeran la hipotermia y el empleo de drogas depresoras y que la técnica de realización fuera adecuada.

En la década de los 70, crece la aceptación de los criterios de Harvard y los diferentes estados empiezan a legislar sobre la muerte por criterios neurológicos, si bien persisten reticencias y cierto grado de confusión (59). En 1970 se publica una encuesta realizada a más de 400 neurólogos, en la que un 15% todavía permanecían escépticos y promulgaban el criterio clásico de muerte por PCR (65).

Por otra parte, la necesidad del EEG para el diagnóstico de la ME es cuestionada abiertamente en 1971 por los neurocirujanos Mohandas y Chou (66). Estos autores se posicionan a favor de un diagnóstico exclusivamente clínico en los casos de existencia de una lesión cerebral incurable, basándose en la autopsia de 25 pacientes. Proponen los llamados “criterios de Minnesota”, estableciendo el daño aislado del tronco del encéfalo como equivalente a la ME. Esta postura es apoyada en 1976 en la Conferencia de la *Medical Royal Colleges and their Faculties* en Reino Unido (67), que argumenta que dado que la conciencia y el control respiratorio se originan en el tronco del encéfalo, la

perdida irreversible de su función es equivalente a la muerte. Este concepto persiste en la actualidad en estos países, donde la pérdida de la función troncoencefálica es equiparable a la muerte del individuo (68). Esto significaba que pacientes con actividad cerebral en el EEG podían ser considerados muertos en Reino Unido, pero vivos en EEUU.

En 1977 se lleva a cabo un estudio donde participan nueve centros norteamericanos con la intención de validar los criterios de Harvard (69). En su metodología, separan el concepto de ME del de coma irreversible, que generaba confusión y equiparan a este último con el estado vegetativo. También prolongan el periodo de apnea a 15 minutos y establecen la equivalencia terminológica entre EEG isoelectrico, EEG plano y silencio eléctrico. Incluyen en el estudio 503 pacientes, y establecen los prerequisites que se deben cumplir antes de iniciar el diagnóstico para evitar errores en la interpretación de los resultados. Dentro de los prerequisites incluyen la ausencia de intoxicación por drogas, la normotermia, la ausencia de shock cardiovascular y la ausencia de lesiones potencialmente curables. Excluyen la presencia de reflejos osteotendinosos y los movimientos de origen espinal. En casos de imposibilidad para completar la exploración o ante sospecha de intoxicación por drogas, recomiendan realizar un test que confirme la ausencia de flujo cerebral.

Sin embargo, a pesar de que diversos países en Europa o Japón adoptan criterios similares, persisten dilemas filosóficos y una extensa variabilidad, habiéndose propuesto hasta esa fecha más de 30 criterios diferentes para alcanzar el diagnóstico clínico de la ME (70,71). Esta disparidad de criterios tuvo uno de sus momentos más importantes tras la emisión en televisión, el 13 de octubre de 1980, de un programa de la British Broadcasting Corporation (BBC) titulado “*¿Están los donantes realmente muertos?*” (figura 6), donde la evidencia de actividad eléctrica en el EEG de pacientes con una exploración de ME fue uno de los puntos fundamentales para que se planteara esta cuestión.

Este programa generó una enorme controversia tanto desde el punto de vista científico como social, al enfrentarse las posturas conceptuales sobre la ME global apoyadas por médicos de EEUU frente al concepto de Reino Unido de muerte troncoencefálica aislada. La emisión de este programa dio lugar a la publicación de 29 cartas al editor en

The Lancet y 35 en el British Medical Journal en los siguientes meses (68,72), así como la publicación de dos estudios clásicos sobre la ME en contra del uso del EEG (73,74).

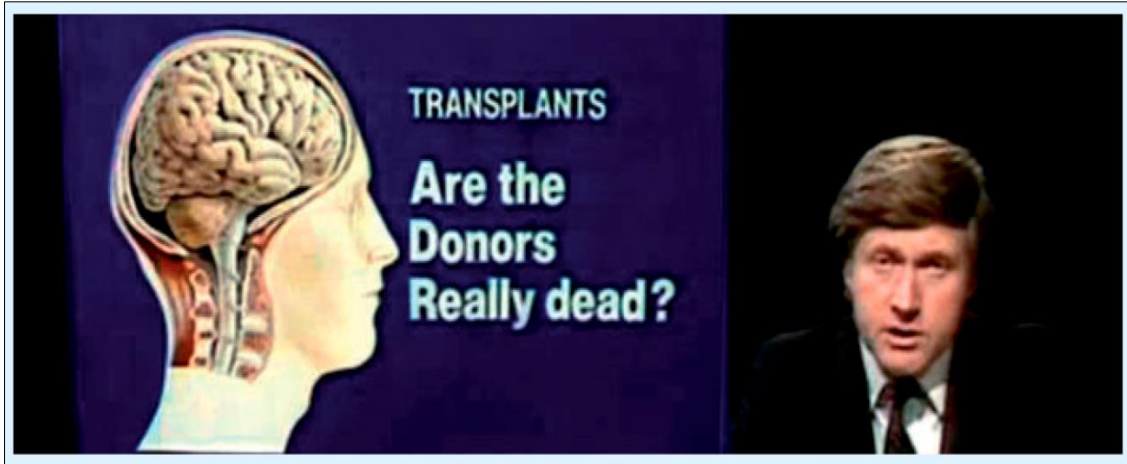


Figura 6. Cabecera del programa retransmitido por la BBC y presentado por David Dimbleby. Modificado de Wijdsicks (72).

Con el debate abierto sobre la ME, en 1981 se lleva a cabo una nueva reunión, la *President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research* (figura 7), que a diferencia de las anteriores, trata de establecer una base legal que permita definir la muerte, independientemente de la causa que la produzca y de los métodos empleados para su diagnóstico (75,76). En esta ocasión se establece lo que denominan definición uniforme de la muerte: “*cuando un individuo ha sufrido: 1) el cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias o; 2) el cese irreversible de todas las funciones del cerebro completo incluyendo el tronco del encéfalo, está muerto. La determinación de la muerte debe realizarse de acuerdo con los estándares médicos aceptados*”.

Entre las conclusiones de esta comisión se introduce la necesidad de crear una legislación que se extienda a todos los estados y en la que se separe la definición de muerte de las leyes relacionadas con la donación y el trasplante. Avala la existencia de diversos criterios diagnósticos y sus posibles modificaciones futuras, además de establecer un criterio global de ME incluyendo el cerebro en su conjunto, como había propuesto previamente Bernat (77). El concepto de ME global propuesto aquí se contrapone nuevamente con la definición británica de la ME del tronco del encéfalo y surge un nuevo concepto, la ME neocortical, en aquellos pacientes en los que

únicamente mantienen actividad troncoencefálica, pero que han perdido sus funciones cerebrales superiores (8,78). Sin embargo este nuevo concepto no se incluye como equivalente de la ME y se mantiene dentro de la definición de estado vegetativo persistente (8).

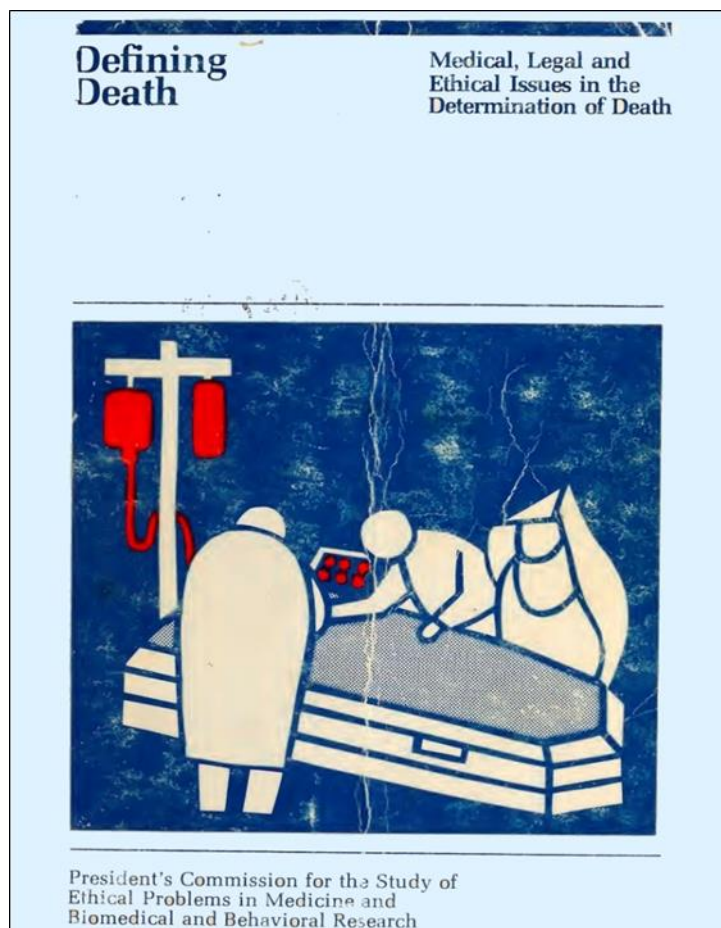


Figura 7. Portada del documento elaborado por la “*President’s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research*”(75)

A pesar de los avances realizados, una nueva encuesta realizada a médicos en EEUU en 1984 (79), demuestra importantes diferencias, que son aún mayores respecto a las técnicas practicadas en Europa, donde se prefiere la angiografía cerebral al EEG como test complementario. En cuanto a la actitud tomada tras el diagnóstico de la ME, encuentran que el 47% de los médicos continuarían con el soporte respiratorio si fuese el deseo de la familia y sólo un 6% estarían en contra de “*ventilar a un paciente muerto*” y retiraría todas las medidas de soporte independientemente del deseo familiar. Durante este periodo, aparecen múltiples referencias que recogen las dudas existentes entre los profesionales que atienden a estos pacientes (80–82).

En 1987 se publican las primeras recomendaciones específicas para el diagnóstico de la ME en niños, con diferencias principalmente en los periodos de observación (83). Pero hasta 1994 no se producen cambios significativos. Durante ese año, la *American Academy of Neurology* (AAN) trata de estandarizar los criterios diagnósticos de ME, encargándole al neurointensivista Eelco F.M. Wijdicks la elaboración de unas guías de práctica clínica. El documento se publica en 1995 (84) y sienta las bases actuales del procedimiento para certificar la muerte según criterios neurológicos. Se mantiene el concepto de ME global y se plantean las siguientes áreas de revisión en base a la medicina basada en la evidencia: 1) definición precisa de la exploración clínica que evalúa la función del tronco del encéfalo; 2) descripción de las condiciones que pueden simular total o parcialmente la ME; 3) interpretación de datos clínicos confusos; 4) descripción detallada del procedimiento de la apnea; 5) indicaciones de las pruebas complementarias de soporte diagnóstico; 6) validez y reproducibilidad de las pruebas y; 7) guías prácticas iniciales para la extracción de órganos.

Tras la revisión, proponen un algoritmo para alcanzar el diagnóstico de la muerte según criterios neurológicos. Se establece que el diagnóstico de la ME es principalmente clínico y se propone un periodo arbitrario de observación de 6 horas hasta repetir una segunda exploración neurológica. Este documento especifica que las pruebas instrumentales confirmatorias no son obligatorias en la mayoría de los pacientes, pero deberían realizarse cuando alguno de los reflejos de la exploración clínica no puede completarse o evaluarse. Es el primer documento sobre la ME que hace una revisión extensa de los test complementarios y avala a la angiografía convencional y al EEG como pruebas aceptadas, existiendo ya unas recomendaciones técnicas específicas para la realización del EEG en el diagnóstico de ME publicadas en 1994 (85). No obstante, se pone en duda la validez del EEG en base al trabajo de Grigg *et al.* (86), que encuentra casi un 20% de pacientes con criterios clínicos de ME y en los que, sin embargo, se registró actividad eléctrica cerebral.

En estas guías de 1995, también se incluyen a la angiografía por radioisótopos, la gammagrafía con tecnecio 99 hexametilpropilenamina oxima (Tc^{99} -HMPAO), el doppler transcraneal (DTC), los potenciales evocados somatosensoriales y un apartado misceláneo, donde se añade por primera vez la tomografía computarizada (TC) por contraste para el diagnóstico de la ME. Durante el año 1995 se publican los primeros trabajos que evalúan la angiografía por tomografía computarizada (ATC) como una

nueva herramienta diagnóstica en sustitución de la angiografía convencional (87). Además, en 1998 Dupas *et al.* (88) publican el primer trabajo sobre ATC dirigido a la ME que establece criterios basados en la ausencia de contraste intracraneal en 7 puntos de la circulación cerebral.

A partir de la publicación en 1995 de las recomendaciones de la AAN, el concepto de ME se extiende en todos los continentes y se escriben diversas guías científicas a nivel internacional junto con una legislación específica dirigida a regular el concepto de la ME en cada país (89–93). No obstante, persisten diferencias significativas. Por ejemplo, en 1999, el grupo de *Neurocritical Care* de Canadá publica sus propias guías donde, entre otras cuestiones, excluye la realización de los reflejos oculocefálicos, define un umbral de temperatura corporal en 32,2°C como requisito previo a la exploración, emplea el test de atropina dentro del diagnóstico y acorta el intervalo entre dos exámenes clínicos a 2 horas, si bien se mantiene el carácter arbitrario de este periodo de tiempo (91).

En 2001, Wijdsicks publica una revisión extensa sobre la metodología diagnóstica (94) y en la editorial que acompaña al artículo (95) se habla del consenso ya existente sobre el concepto de la ME. Sin embargo, para conocer las diferencias entre países, Wijdsicks realiza en 2002 una encuesta a nivel mundial (92), donde revisa la situación de la ME en 80 países, encontrando en ese momento, que existen guías de práctica clínica en el 88% y legislación sobre la ME y el trasplante de órganos en el 69%. Encuentra grandes diferencias en el procedimiento para la realización del test de apnea, la necesidad de test complementarios (obligatorios en el 40%), el periodo de observación o el número de médicos que certifican la muerte. En su discusión sugiere la necesidad de estandarizar los procedimientos y la de crear un grupo de trabajo internacional para unificar criterios, si bien expone abiertamente el obstáculo que puede suponer las diferencias religiosas y culturales en cada territorio o el rechazo al concepto de ME y ausencia de programas de trasplante en algunos países. Concluye que “*las principales diferencias no son tanto en la aceptación del concepto de ME, como en los procedimientos para hacer el diagnóstico*”.

En 2007 se reúne el *President's Council on Bioethics* para abordar los problemas existentes con un documento titulado “*Controversies in the Determination of Death: A White Paper*” (96) que no encuentra justificación para cambiar la práctica médica ni la

legislación vigente en EEUU (97). No obstante persisten opiniones divergentes a este documento, fundamentalmente desde el campo de la ética (98,99).

En 2010 se publica la última actualización hasta la fecha, de las guías de la AAN (100) que no presenta cambios sustanciales. En cuanto al periodo de observación adecuado, concluye que sigue sin existir suficiente evidencia para determinar un tiempo mínimo y analiza en detalle las pruebas instrumentales más recientes, especialmente la ATC, sin incluirla en las guías a pesar de varios estudios relevantes como los de Escudero *et al.* (101) o Frampas *et al.* (102).

En 2011 se publica también la actualización a las recomendaciones de 1987 para el diagnóstico de ME en la población pediátrica (103). Surgen, en esta época, opiniones en contra del uso de pruebas instrumentales para el diagnóstico de la ME (104) e incluso, la necesidad de repetir una segunda exploración clínica en base a la ausencia de casos publicados en la literatura de recuperación tras una primera exploración compatible con la ME (105). Sin embargo, en 2011 Webb y Samuels (106), presentan un caso que pone en duda el diagnóstico exclusivamente clínico. Describen un paciente que sufrió una parada cardiaca reanimada y en el que se empleó hipotermia terapéutica. Tras haber recuperado la temperatura, se diagnosticó la ME mediante dos exploraciones completas que cumplieron todos los requisitos de las recomendaciones de la AAN. La familia consintió la donación y cuando el paciente estaba en quirófano iniciándose la extracción de los órganos, recuperó el reflejo tusígeno y la respiración. El caso fue explicado por la utilización de hipotermia terapéutica como elemento confusor, pero generó una importante controversia y debate (107–111).

A pesar de la evolución histórica desde el “*coma dépassé*”, continúan existiendo diferencias en la determinación de la ME, tanto entre países, como entre instituciones e incluso entre médicos de la misma especialidad (4,112–115), si bien se ha ido evidenciado una mayor adhesión con el tiempo a las recomendaciones diagnósticas (116). Adicionalmente, han surgido casos aislados en los últimos años de pacientes en situación de ME donde sus familiares se han negado a la desconexión del respirador y han acudido a los tribunales, habiéndose adoptado diferentes sentencias (6,117). También el desarrollo de las técnicas de asistencia extracorpórea y la donación en asistolia que han irrumpido en la última década, han complicado el concepto clásico de muerte basada en criterios cardiorrespiratorios (118).

Actualmente, se da por hecho que las diferencias conceptuales no se resolverán en un futuro cercano, pero esto no debe impedir un consenso internacional en la determinación y el diagnóstico de la ME (7,119–121), sobre lo que se lleva trabajando desde 2014 y cuyo primer documento ha sido ya publicado (5). Este documento da un vuelco al concepto histórico, focalizando la muerte en la pérdida de la función cerebral y no en la causa que la origina (“*two entrances, one end point*”). Se evita el uso de términos anatómicos como "muerte cerebral" o "muerte cardíaca" que erróneamente implican la muerte de un órgano y que pueden llevar a confusión, como también se ha puesto de manifiesto por algunos autores en nuestro país (122). El documento propone una nueva definición: *“la muerte es la pérdida permanente de la capacidad de conciencia y de todas las funciones del tronco del encéfalo. Esto puede deberse al cese definitivo de la circulación o a una lesión cerebral catastrófica. En el contexto de la determinación de la muerte, “permanente” se refiere a la pérdida de la función que no puede reanudarse espontáneamente y no será restaurada a través de ninguna intervención.”*

Esta definición se basa en el cese de la función y no tanto en la pérdida de la actividad, entendida como propiedad fisiológica de células o grupo de células que pueden medirse por pruebas instrumentales, además de apoyar el concepto de la muerte del tronco del encéfalo en lugar de la muerte de todo el cerebro. A pesar de la publicación de este documento, sigue sin incluirse esta definición en las guías y leyes de cada país y también han surgido voces contrarias a este nuevo concepto (123,124).

En vista de todo lo expuesto, y nuestra experiencia y observación clínica en el diagnóstico de la ME, nos hemos planteado en qué situaciones persiste la actividad eléctrica cerebral a pesar de cumplir los criterios clínicos de ME, que evolución podemos esperar en estos pacientes, y que ventajas puede aportar el uso del EEG en la confirmación diagnóstica de la ME, en particular, en comparación con la ATC.

1.3. Epidemiología de la ME

La ME se produce como consecuencia de lesiones neurológicas catastróficas de diversa etiología. Se estima que un 10% de las lesiones neurológicas evolucionan hacia la ME, con una tendencia descendente, hasta una tasa aproximada del 5% en la actualidad

(125). Esta tendencia decreciente se debe al desarrollo de sistemas y políticas de prevención y a la mejora en los cuidados y en los tratamientos del paciente con lesiones cerebrales graves (126), como por ejemplo, el incremento en el uso de la craniectomía descompresiva como terapia del ictus maligno o del TCE (127). Un estudio reciente evaluó la frecuencia de progresión a ME en pacientes sometidos a craniectomía descompresiva, encontrando una incidencia del 7,3% (128). Sin embargo, en pacientes con lesión anóxica-isquémica tras una PCR reanimada la incidencia de ME no solo no ha descendido en los últimos años, sino que ha aumentado debido al uso de técnicas extracorpóreas de reanimación, con una incidencia del 12,8% (129).

La incidencia de ME sobre el total de las muertes es inferior al 1%, con un porcentaje en torno al 2% de las muertes hospitalarias y del 10% de los fallecimientos en la UCI (130,131). En Europa, un estudio multicéntrico sobre el final de la vida en las UCIs, encontró que en 31.417 pacientes admitidos durante el periodo de estudio, el 13,5% fallecieron o se limitó el tratamiento de soporte vital. En el 7,8% de los fallecidos se certificó la muerte por criterios neurológicos (1% sobre el total de ingresos), con tasas de ME que fueron diferentes según la región de Europa (3,2% en el norte frente al 12,4% en países del sur) (132).

En España, entre el 1% y el 4% de los fallecimientos hospitalarios se producen en ME, y en la UCI el porcentaje se sitúa entre el 8% en hospitales sin servicios de Neurocirugía y el 13% en los centros neuroquirúrgicos, pudiendo alcanzar hasta el 33% en unidades especializadas de pacientes neurocríticos (2,133,134)

1.4. Fisiopatología y etiopatogenia de la ME

La ME se produce como la consecuencia final de diversas causas que provocan una alteración grave del SNC. El daño cerebral se origina en dos etapas: la lesión primaria causante del daño inicial, y la lesión secundaria que produce una cascada de fenómenos fisiopatológicos que pueden evolucionar hacia la ME si no se consiguen detener a tiempo con las diversas medidas terapéuticas.

La lesión primaria constituye la causa de la lesión. Esta lesión primaria puede subdividirse a su vez en extracraneal o intracraneal (135), siendo esta última sin duda, la más frecuente.

Las lesiones intracraneales pueden ser a su vez globales o focales, dependiendo de la extensión del daño cerebral; supratentoriales o infratentoriales según la localización y hemorrágicas o isquémicas según su etiología vascular. Un análisis de 71 series y 6317 pacientes publicadas sobre ME, mostró que la hemorragia intracerebral (HIC) espontánea, el TCE grave y la hemorragia subaracnoidea (HSA) fueron las causas iniciales del daño cerebral que evolucionó a la ME en el 83% de los casos (126). Por su parte Escudero *et al.* (133), en una revisión de 1844 pacientes fallecidos en ME, encontró datos similares, siendo la HIC la más frecuente (42%), seguido por el TCE (38%) y la HSA (14%). El ictus isquémico ocurrió en el 9% de los casos y hubo otras causas intracraneales como tumores cerebrales en el 2% y una miscelánea en el 5%, donde se incluyeron las infecciones cerebrales (abscesos, meningitis y encefalitis).

En cuanto a las lesiones extracraneales causantes de ME, la lesión anóxica-isquémica constituye la principal etiología. Ésta se produce generalmente tras una PCR no reanimada a tiempo o reanimada de forma inadecuada. Otras causas que producen isquemia cerebral de origen extracraneal son la insuficiencia respiratoria prolongada (ahogamiento, asfixia) o la intoxicación por tóxicos que compiten con el oxígeno como el metanol o el monóxido de carbono. En el estudio de Escudero *et al.* (133), la lesión anóxica-isquémica constituyó únicamente el 9% de todas las muertes por criterios neurológicos.

Por otra parte, la lesión secundaria se produce por mecanismos originados por el daño primario inicial, el cual provoca una cascada de acontecimientos celulares, bioquímicos y moleculares tanto a nivel local cerebral como a nivel sistémico. A través de fenómenos inflamatorios, isquémicos, déficit energético, excitotoxicidad y despolarización cortical, junto con hipotensión o hipertensión, hipoxia, hiperglucemia o hipertermia conducen a la muerte celular, a la apoptosis y al desarrollo de edema cerebral (136,137).

El edema cerebral junto con las lesiones ocupantes de espacio, como contusiones, hematomas o hidrocefalia, provocan un incremento significativo de la PIC con herniación uncal y amigdalina secundaria. El incremento de la PIC por encima de la presión arterial media origina una caída de la PPC hasta cero, con el consiguiente compromiso del flujo sanguíneo cerebral (138) que ocasiona la parada circulatoria cerebral y finalmente la ME (139–141). En la mayoría de los pacientes con afectación

supratentorial, la lesión progresa de forma rostrocaudal, de manera que el bulbo raquídeo es la última región en dañarse (142). Cuando cesa la circulación cerebral se produce la necrosis aséptica del encéfalo y en los siguientes días, el cerebro se convierte en una masa licuada según han demostrado estudios de necropsias (143,144).

El experimento realizado por Hekmatpanah (145), en 1970, constituye un trabajo clásico de gran interés para conocer el proceso fisiopatológico de la muerte encefálica. Este autor analizó el estado de la circulación y perfusión cerebral en animales a los que simultáneamente monitorizó mediante un EEG. Tras provocar un incremento controlado de la PIC mediante el inflado de un balón a nivel supratentorial, evidenció que la circulación cerebral descendió con el incremento de la PIC, primero en los capilares venosos y a continuación, en venas y arterias, produciéndose la parada circulatoria coincidiendo con la dilatación de ambas pupilas. El EEG fue isoelectrico cuando la PIC y la presión arterial alcanzaron su pico máximo. El desinflado posterior del balón, permitió la llegada de sangre de nuevo a venas y arterias, pero la circulación no se recuperó en los pequeños vasos ni en los capilares debido a microtrombosis que causaron el infarto masivo de todo el cerebro. Sin embargo, cuando se desinfló el balón antes de que se perdiera la actividad cerebral en el EEG, la sangre retornó al territorio capilar de forma evidente.

No obstante, existe otro mecanismo no dependiente de la presión intracraneal, menos estudiado, en el que se produce la ME con flujo cerebral preservado. Palmer y Bader (146) estudiaron 11 pacientes que evolucionaron a ME, en los que midieron la presión tisular de oxígeno cerebral (PTiO₂), la PIC y la PPC. Encontraron que en 3 casos (dos de ellos con anoxia por PCR) hubo una caída a 0 de la oxigenación cerebral, manteniendo un flujo cerebral y una PIC dentro de la normalidad. Estos autores proponen que el mecanismo de la muerte en estos casos pudiera ser un fallo metabólico cerebral por daño de la microvasculatura, y no por el incremento de la PIC.

Del mismo modo, en las lesiones primariamente infratentoriales que dañan directamente el tronco del encéfalo (hemorragias pontinas o infarto por trombosis basilar), o bien provocan su alteración por compresión local (edema, tumores o hematomas cerebelosos), puede objetivarse una exploración de ME con ausencia de todos los reflejos del tronco, apnea y coma secundario al daño del sistema reticular ascendente sin incremento significativo de la PIC. Esta situación puede producirse antes de que

desaparezca la perfusión cerebral a nivel supratentorial, manteniéndose preservado los hemisferios cerebrales durante un tiempo variable (147).

1.5. Diagnóstico clínico de la ME

Para poder certificar la muerte según criterios neurológicos es necesario completar una serie de pasos de obligado cumplimiento. El proceso diagnóstico de ME es complejo y requiere experiencia y conocimientos específicos (148), por lo que, en la mayoría de los países, se exige que la exploración clínica sea realizada por médicos especialistas en patología neurocrítica y, en general, que sea corroborado por al menos dos facultativos. Como es obvio, declarar la ME en un paciente tiene importantes implicaciones médicas, éticas y legales y su determinación implica una elevada responsabilidad, ya que este diagnóstico lleva implícito la retirada de todas las medidas de soporte o la posibilidad de la donación de órganos.

En las guías de la AAN para la determinación de la ME publicadas en 2010 (100), se especificaba que no se había publicado ningún caso de recuperación de la función neurológica siguiendo las recomendaciones diagnósticas, a pesar de existir múltiples casos aislados de situaciones clínicas que simulan la ME. Entre estas situaciones que pueden confundirse clínicamente con la ME se encuentran el síndrome de Guillain-Barré fulminante, la intoxicación por organofosforados, las lesiones medulares cervicales altas, la toxicidad por lidocaína, la sobredosis de baclofeno, el botulismo, el empleo de altas dosis de barbitúricos, la neurotoxicidad por mordedura de serpiente, la carcinomatosis leptomenígea, la vasculitis del SNC o el uso de relajantes musculares con eliminación diferida (100,149–161). En ninguno de ellos se cumplieron todos los requisitos incluidos en las guías científicas y fueron fácilmente identificables mediante pruebas complementarias.

El único caso hasta la fecha con recuperación neurológica parcial fue publicado por Webb y Samuels en 2011 (106). Tras certificar la ME mediante dos exploraciones clínicas separadas por 6 horas sin test complementario y siguiendo todos los requisitos legales, el paciente recuperó la respiración y algunos reflejos troncoencefálicos justo antes de comenzar la extracción de órganos, atribuyéndose este hecho al uso previo de hipotermia terapéutica. El paciente falleció 8 días después tras retirar la ventilación.

Teniendo en cuenta la dificultad y la importancia del diagnóstico de la ME, los puntos recomendados a nivel internacional dentro del protocolo para la exploración incluyen (2,125,135,142,148,162–164):

1.5.1 Coma estructural de etiología conocida y de carácter irreversible

Es la condición inicial básica para poder comenzar la exploración. Se tiene que tener evidencia documentada clínica o por neuroimagen de la existencia de una lesión destructiva en el SNC compatible con la situación de ME. Si no existe un factor etiológico conocido que produzca daño cerebral o este puede ser reversible, en ningún caso se debe iniciar la exploración neurológica.

1.5.2 Requisitos previos al diagnóstico de ME

Teniendo en cuenta que existen algunas circunstancias causantes de coma que pueden interferir con la exploración o ciertas enfermedades que pueden simular la ME, se deben descartar todas estas posibilidades y en ningún caso, declarar la muerte de un paciente sin tener la absoluta certeza de haber excluido estos factores.

Los requisitos previos son de obligado cumplimiento antes de iniciar la exploración clínica neurológica (ECN) e incluyen:

- estabilidad hemodinámica con oxigenación y ventilación adecuadas.
- normotermia con temperatura superior a 35° y en ningún caso, se deberá iniciar la exploración con temperatura inferior a 32°. Se ha descrito la pérdida de los reflejos troncoencefálicos con temperaturas inferiores a 28° (165).
- ausencia de alteraciones ácido-base, metabólicas y endocrinológicas que puedan justificar la situación de coma, descartando hipoglucemia, hiperamonemia, hipotiroidismo, hiper o hiponatremia, hipofosforemia, etc, que puedan modificar la ECN. Las alteraciones del equilibrio ácido-base como la acidosis o la alcalosis grave puede orientar a la existencia de intoxicaciones.
- ausencia de sustancias o fármacos depresores del SNC que puedan ser causantes de coma por intoxicación, sobredosis o por eliminación diferida. Especial precaución se debe tener tras el empleo del coma barbitúrico, ya que puede simular una situación de pérdida de reflejos del tronco con ausencia de actividad cerebral en el EEG de carácter reversible (166). Se debe hacer una anamnesis adecuada y solicitar niveles de tóxicos en sangre y orina según la sospecha. Se

recomienda esperar cinco vidas medias de eliminación del fármaco tras su suspensión, con función renal y hepática normal, o determinar los niveles en sangre del fármaco para constatar su eliminación antes de iniciar la ECN (125).

- ausencia de bloqueantes neuromusculares que causan parálisis en ocasiones prolongada. Si existe esta sospecha se puede comprobar la actividad motora mediante estimulación del nervio periférico.

1.5.3 Protocolo para la ECN

La ECN debe ser siempre sistemática, completa y extremadamente rigurosa y su objetivo es comprobar la existencia de un coma arreactivo con ausencia de todos los reflejos troncoencefálicos y la presencia de apnea (figura 8).

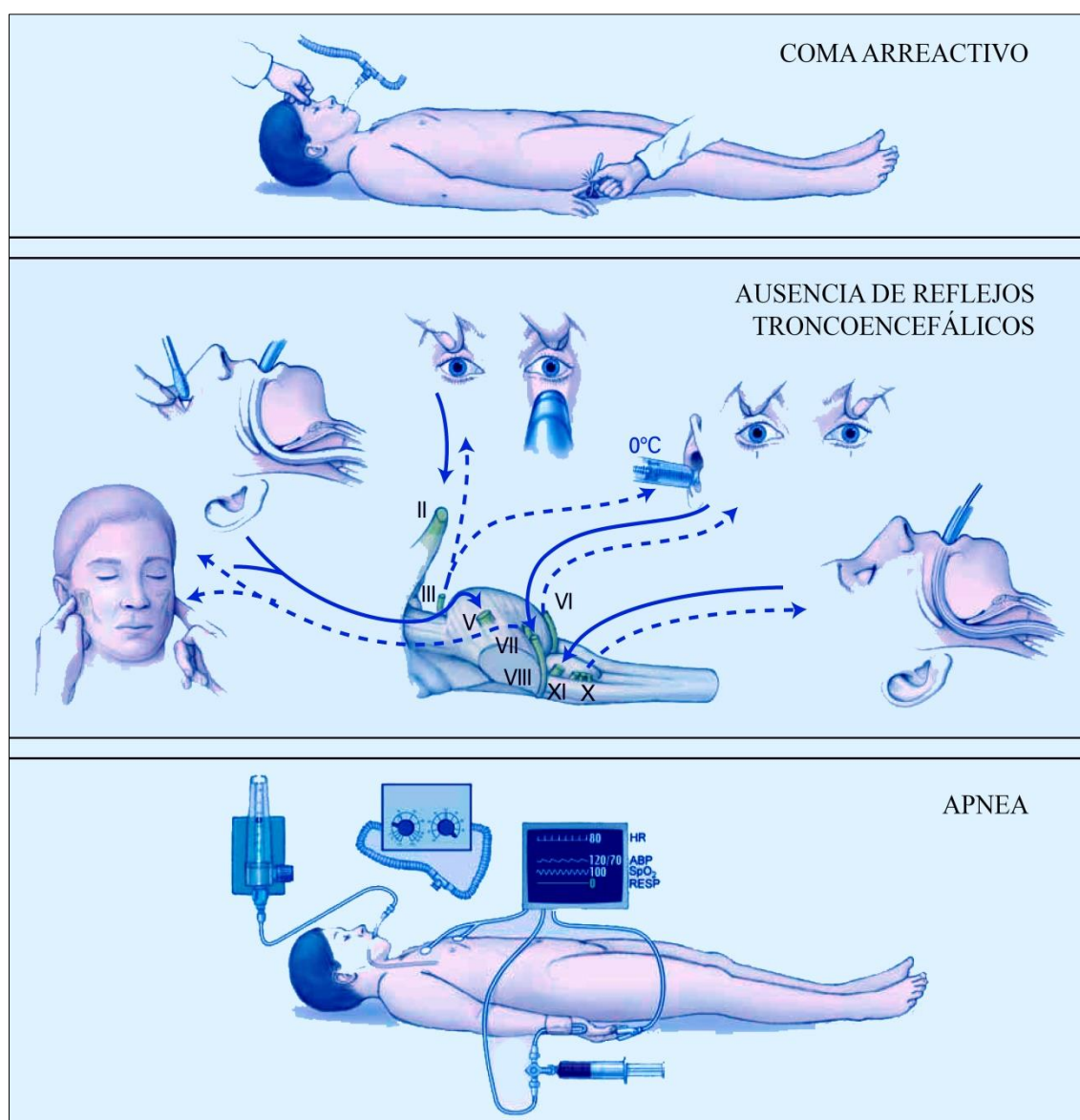


Figura 8. Pasos de la exploración clínica neurológica. Modificado de Wijdsicks (94)

La ECN se inicia una vez corroborado que se cumplen todos y cada uno de los requisitos previos al diagnóstico:

- coma areactivo: no debe existir respuesta motora ni vegetativa al estímulo algésico producido en el territorio de los nervios craneales ni en las extremidades. Sin embargo, puede existir actividad motora de origen espinal espontánea o inducida (hasta en un 44%), que es compatible con la ME (167).
- ausencia de reflejos troncoencefálicos: se debe explorar los reflejos fotomotor (con evidencia de midriasis bilateral areactiva), corneal, oculocefálicos, oculovestibulares, nauseoso y tusígeno.

La ausencia de respuesta al test de atropina, que evalúa la actividad del nervio vago, está incluido dentro del protocolo de ME en España, pero no en la mayoría de las recomendaciones de otros países. Tras la administración intravenosa de 0,04 mg/kg de sulfato de atropina no debe existir un incremento de la frecuencia cardiaca superior al 10% de la frecuencia basal.

- apnea: se comprueba mediante el test de apnea, retirando el apoyo respiratorio del ventilador y comprobando que no existen movimientos respiratorios torácicos ni abdominales. Existen diversos métodos descritos para la realización del test, alguno de ellos sin llegar a desconectar al paciente del respirador para evitar el colapso alveolar. Se debe realizar preoxigenación antes del test y comprobar la ausencia de respiración con cifras de $pCO_2 > 60$ mmHg.

1.5.4 Período de observación

El diagnóstico de ME es un diagnóstico principalmente clínico y, aunque algunos autores promueven la realización de un único examen clínico para certificar la muerte (105), la realidad es que la extensa mayoría de los países requieren dos ECNs.

El tiempo entre ambas ECNs es lo que se denomina periodo de observación y este periodo ha sido definido de forma arbitraria, con un mínimo de 0 horas y un máximo de 24 horas, existiendo una importante variabilidad internacional, con una mediana de 3 horas (113).

En España, el período de observación debe valorarse individualmente, teniendo en cuenta el tipo y gravedad de la lesión causante, la sospecha de efecto residual de fármacos depresores del SNC, así como las pruebas instrumentales realizadas. Siempre

que el diagnóstico sea exclusivamente clínico, se recomienda repetir la ECN a las 6 horas en los casos de lesión destructiva conocida y a las 24 horas en los casos de encefalopatía anóxico-isquémica. Si se utilizan pruebas instrumentales este periodo puede omitirse y no es necesaria una segunda ECN. En la edad pediátrica los periodos de observación también son variables en función de la edad.

1.5.5 Condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de ME

Hay ciertas situaciones clínicas que pueden dificultar o impedir la realización completa del protocolo diagnóstico de ME. Existe consenso internacional en que deben utilizarse pruebas instrumentales para confirmar la muerte cuando la ECN no pueda completarse, existan dudas en alguno de sus pasos o no pueda realizarse con seguridad.

Entre las condiciones que pueden impedir completar la ECN se encuentran:

- situaciones que impiden valorar adecuadamente los reflejos troncoencefálicos: como por ejemplo, pacientes con trauma del macizo facial grave, pupilas quirúrgicas o uso de colirios oftálmicos que impidan la valoración del reflejo fotomotor, dificultad para obtener una respuesta calórica adecuada en el reflejo oculovestibular por tapón de cera o sangre coagulada, fracturas cervicales que impidan explorar los reflejos oculocefálicos, dificultad para interpretar la respuesta a la atropina en pacientes portadores de marcapasos o fibrilación auricular con respuesta ventricular media con alta variabilidad.
- intolerancia al test de apnea: es la causa más frecuente que impide completar la ECN por insuficiencia respiratoria pretest en el contexto de edema de pulmón o contusión pulmonar o por complicaciones durante la desconexión como hipotensión, hipoxia, neumotórax, acidosis respiratoria, arritmias cardíacas o asistolia. Se han descrito entre un 3% y 5% de casos en los que fue necesario abortar el test por aparición de complicaciones graves (168,169).

1.5.6 Lesiones primariamente infratentoriales. Muerte del tronco del encéfalo

Cuando la lesión destructiva cerebral tiene un origen infratentorial, afectando al tronco del encéfalo, puede producirse una situación clínica compatible con la ME. Esto es así porque la ECN evalúa fundamentalmente la función troncoencefálica, mientras que la actividad y el flujo cortical pueden estar preservados durante un tiempo.

pero el paciente no cumple todos los requisitos clínicos), ni tampoco falsos negativos (cuando la ECN es compatible, pero no confirma la ME). Además, debería ser reproducible y de fácil acceso e interpretación, no dependiente del explorador, se pudiera realizar a pie de cama, fuese no invasiva, rápida, segura y barata y sin interferencia por factores externos (172,173).

Hasta la fecha, no existe ninguna prueba que no haya demostrado errores o dificultades en su interpretación y todas ellas tienen importantes limitaciones. Por este motivo existe debate en la necesidad de su utilización en el diagnóstico de la ME.

1.5.7 Indicaciones para la realización de pruebas instrumentales

En la actualidad, la principal indicación para el uso de una prueba instrumental es la imposibilidad de completar la ECN.

No obstante, entre sus potenciales indicaciones se encuentran las siguientes (171):

- situaciones que pueden ser causantes de coma y que, a pesar de adoptar todos los requisitos previos al inicio de la ECN, pueden seguir generando ciertas dudas, como el uso reciente de fármacos anestésicos, barbitúricos, bloqueantes musculares o alteraciones metabólicas significativas que no pueden ser corregidas de forma rápida.
- imposibilidad de obtener una respuesta adecuada en los reflejos troncoencefálicos por graves destrozos del macizo facial, alteraciones oculares, fractura cervical, etc.
- intolerancia al test de apnea o condiciones que pueden interferir con su resultado como lesiones cervicales altas o hipercapnia crónica.
- lesiones donde la ECN no demuestra la muerte de todo el encéfalo, incluyendo los hemisferios cerebrales. En este grupo se incluyen las lesiones primariamente infratentoriales como el infarto o la hemorragia de tronco o las lesiones ocupantes de espacio de la fosa posterior.
- etiología incierta de la ME.
- movimientos anormales sugestivos de liberación espinal, pero que pueden causar dudas sobre su origen medular.
- cuando la familia no acepta el diagnóstico de la ME.
- con la intención de acortar el periodo de observación (1,162).

1.5.8 Tipos de pruebas instrumentales

Existen dos tipos de pruebas o test complementarios que dan soporte al diagnóstico clínico de la ME: las que evalúan la función bioeléctrica cerebral y las que evalúan el flujo sanguíneo cerebral.

- Los estudios neurofisiológicos que pueden emplearse para corroborar el diagnóstico de ME, evalúan la función de distintas estructuras del SNC (corteza, tronco del encéfalo) y tienen como objetivo demostrar el cese completo o la ausencia de dicha función. Entre estos estudios se incluyen:
 - EEG: es la prueba clásica y con la que existe más experiencia en el diagnóstico de la ME. Evalúa la actividad cortical (principalmente la capa V de la corteza cerebral), registrando los potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios de dicha capa, pero no informa sobre la situación del tronco del encéfalo. Sus principales limitaciones son el efecto que ciertos fármacos depresores del SNC (especialmente barbitúricos, benzodiazepinas y anestésicos) ejercen sobre su resultado y la dificultad de su interpretación como consecuencia de la interferencia de los abundantes artefactos eléctricos derivados de los equipos médicos de la UCI.
 - potenciales evocados auditivos troncoencefálicos (PEATs): se emplean para evaluar la función de la vía auditiva en el tronco del encéfalo entre el puente y el mesencéfalo. En pacientes con ME, los PEATs son notablemente patológicos: o están ausentes o sólo se registra la onda I (nervio acústico). Entre las ventajas de esta prueba se encuentra que no está influenciada por el uso de fármacos depresores del SNC o alteraciones metabólicas, a diferencia del EEG (174). Por tanto, los PEATs pueden ser útiles en confirmar el diagnóstico de ME en pacientes sometidos a sedación con dosis elevadas de barbitúricos y anestésicos. Se debe descartar sordera preexistente y problemas técnicos que impiden un estímulo adecuado de la vía auditiva (por ejemplo, tampón de cera).
 - potenciales evocados somatosensoriales: permiten la evaluación de la integridad de la vía cordonal posterior-lemnisco medial, incluyendo la conducción de los potenciales de acción a lo largo del nervio periférico, raíces, plexo y la integración de los potenciales sinápticos a nivel de la

corteza somatosensorial. Puede emplearse en situaciones particulares en combinación con los PEATs para confirmar el diagnóstico de ME.

- otras pruebas no validadas: aquí se incluyen los equipos de análisis cuantitativo de la señal EEG, como la entropía (175) y principalmente el índice biespectral (BIS). El BIS ha sido estudiado en el contexto de la ME con buenos resultados, pero actualmente no tiene validez como prueba única instrumental (176–178).
- Las pruebas de flujo sanguíneo cerebral tienen como objetivo demostrar la ausencia de circulación cerebral o paro circulatorio cerebral. Dentro de estas pruebas se incluyen:
- arteriografía convencional cerebral de 4 vasos: es la prueba clásica y es considerada el estándar para el diagnóstico del paro circulatorio cerebral. Sin embargo, es una técnica invasiva que necesita altas dosis de contraste y no exenta de riesgos (179).
 - DTC: su ventaja principal es que puede utilizarse a pie de cama, no es invasiva y permite el control evolutivo. Sin embargo, es operador dependiente y hay hasta un 10% de pacientes sin ventana sónica (180,181). Su sensibilidad alcanza el 89% con una especificidad del 99% para la confirmación de la ME (182).
 - gammagrafía de perfusión cerebral con radiofármacos: utiliza radiofármacos que difunden a través de la barrera hematoencefálica, siendo el Tc^{99} -HMPAO el más utilizado por su menor coste y su mayor disponibilidad. La observación del denominado “cráneo hueco” indica la ausencia de radiotrazador a nivel intracraneal y es compatible con la ME (2).

En los últimos años se han incluido, dentro de las pruebas de flujo, dos nuevas técnicas en relación con la mejoría y desarrollo de los equipos de resonancia magnética nuclear (RMN) y de TC:

- angiografía cerebral mediante RMN: es la técnica menos utilizada y no presenta ventajas frente a otras pruebas, con un mayor tiempo de realización. Aún no ha sido validada suficientemente en el diagnóstico de la ME. (183,184)

- ATC con o sin estudio de perfusión cerebral: sin duda es la técnica cuyo uso ha aumentado más para la confirmación de la ME, debido a su disponibilidad en la gran mayoría de los hospitales, su facilidad de interpretación y el desarrollo de los equipos de TC con posibilidad de estudios multicorte de alta resolución que permiten, además, añadir análisis de perfusión cerebral. Su principal inconveniente es la necesidad de trasladar al paciente al servicio de Radiología y la posibilidad de falsos negativos.

Las principales ventajas e inconvenientes de las diferentes pruebas instrumentales se resumen en la tabla 1.

VENTAJAS		DESVENTAJAS
PRUEBAS DE FUNCIÓN		
Electroencefalograma	Mucha experiencia No invasivo, sin riesgos No necesita traslado Amplia disponibilidad	Influenciado por factores confusores (drogas, etc) Artefactos en UCI
Potenciales evocados	No invasivo, sin riesgos	Solo evalúa una parte del encéfalo
PRUEBAS DE FLUJO		
Arteriografía convencional	Mucha experiencia Prueba de flujo de referencia	Invasivo, con riesgos Uso de contraste, traslado Baja disponibilidad
Gammagrafía	Mucha experiencia No uso de contrastes	Baja disponibilidad Traslado fuera de UCI
Doppler transcraneal	No necesita traslado No invasivo, sin riesgos	Baja disponibilidad Ausencia de ventana sónica
Angiografía por TC	Amplia disponibilidad en todos los hospitales	Diferentes criterios de parada circulatoria, uso de contraste
Angiografía por RMN	No requiere contrastes	Poca experiencia No criterios validados

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las pruebas instrumentales. Modificado de Kramer (171).

1.5.9 Utilización actual de las pruebas instrumentales

A pesar de que las pruebas instrumentales no son obligatorias en muchos países, siguen utilizándose de manera generalizada, sobre todo en Europa, Asia y Latinoamérica, fundamentalmente cuando la ECN no se puede completar o bien para acortar el periodo de observación (115,185).

En España, un estudio multicéntrico llevado a cabo por Escudero *et al.* (133) en 42 UCIs, constató que se empleó algún tipo de prueba instrumental para el diagnóstico de la ME en el 95% de los pacientes, siendo el EEG el más utilizado (74%), seguido del

DTC (37%). El EEG también es la prueba de elección en Italia (186), en la mayoría de los países de Iberoamérica (185), en Irán (187) o en China, donde su utilización alcanza el 98% (188).

Por otra parte, en Francia (189) se emplean test confirmatorios en el 80% de los casos, siendo la ATC el más utilizado (95%) por delante del EEG (54%). Lo mismo ocurre en Reino Unido y en Canadá, en donde se promueve el uso de las pruebas de flujo, fundamentalmente ATC, puesto que aceptan el concepto de muerte troncoencefálica, estando en contra de los estudios neurofisiológicos (68,190). En EEUU, los test complementarios se emplean con menos frecuencia, con cifras publicadas muy variables, entre el 5% y el 65,5%, siendo la gammagrafía la más utilizada seguida del EEG (112,142). Otros países, como Australia y Nueva Zelanda, realizan el diagnóstico de ME sin utilizar ninguna prueba instrumental en el 89% de los casos y prefieren las pruebas de flujo sobre las de función cerebral (191).

1.5.10 El electroencefalograma

Es el paradigma de los estudios de función cerebral y la prueba más utilizada a nivel mundial para el diagnóstico de la ME (115), siendo obligatoria en algunos países. Se han descrito valores de sensibilidad y especificidad del 90% (125). La electroencefalografía es una técnica de exploración funcional del SNC mediante la cual se obtiene el registro de la actividad eléctrica cerebral en tiempo real (192). El EEG registra, en el cuero cabelludo, la actividad eléctrica resultado de la suma temporal y espacial de los potenciales sinápticos de las neuronas piramidales orientadas verticalmente en la corteza cerebral. Cuando se produce la ME, se pierde la actividad eléctrica cerebral. Los términos no fisiológicos utilizados ante la presencia de un EEG compatible con la ME como “silencio electrocerebral”, “isoelectrico”, “lineal” o “plano” fueron reemplazados en 1974 por “inactividad eléctrica cerebral” (IEC) (193,194).

El conocimiento de las bases del EEG es muy importante para interpretar su resultado en el contexto de la ME, ya que evalúa la función cortical cerebral y no aporta información de las regiones profundas cerebrales, de los tálamos ni del tronco del encéfalo (195), a diferencia de la ECN que informa sobre el estado del sistema reticular activador ascendente y de los reflejos troncoencefálicos. En consecuencia, el EEG y la ECN son complementarios, ya que evalúan regiones cerebrales diferentes.

Existen varias recomendaciones internacionales sobre los requisitos técnicos necesarios para la realización e interpretación del EEG en el contexto de la ME (194,196,197). Las últimas guías, publicadas en 2016 por la *American Clinical Neurophysiology Society* (ACNS), incluyen 11 puntos en sus consideraciones (194). Se debe realizar un montaje completo que recoja la actividad de todo el scalp con una impedancia entre electrodos de entre 100 y 10.000 ohm. Se recomienda una distancia mínima entre electrodos de 10 cm, comprobando el adecuado registro de la señal. La sensibilidad debe incrementarse a un máximo de 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$ y el registro debe realizarse durante al menos 30 minutos con filtros no inferiores a 30 Hz de paso alto, ni superiores a 1 Hz de paso bajo. Es necesario comprobar la ausencia de reactividad a la estimulación intensa auditiva, visual y somatosensorial. En el caso de objetivarse artefactos, se recomienda realizar montajes adicionales para mejorar el registro y analizar simultáneamente el electrocardiograma. La interpretación debe hacerse por personal experto, capaz de reconocer artefactos y solucionarlos, registrar todos los fármacos depresores del SNC empleados y el momento de su suspensión, así como las variables que puedan modificar los resultados, tales como la hipotermia, la hipotensión o la hipoxia. Si a pesar de todo, los resultados no son concluyentes se debe hacer un segundo EEG en un periodo arbitrario, que se ha sugerido que en adultos puede ser de 6 horas.

Las ventajas del EEG como prueba complementaria en el diagnóstico de la ME son varias. En primer lugar, es la técnica con mayor experiencia a nivel mundial y está ampliamente validado (94), manteniéndose dentro de las recomendaciones para el diagnóstico de la ME en niños (103). Igualmente es una técnica especialmente útil en los países que apoyan el concepto de ME global, ya que evalúa la presencia de actividad cortical. Además, es una técnica portátil que puede realizarse a pie de cama sin desplazar al paciente, no es invasiva, es barata y carece de riesgos, es reproducible y su interpretación es sencilla por personal experto, estando disponible en la mayoría de los hospitales, si bien en algunos solo en horario de mañana.

Sin embargo, la utilización del EEG tiene detractores, habiendo surgido una corriente en contra de su utilización (104,172,173,198). Esto se debe a que el EEG es vulnerable a diversos factores confusores, pudiendo presentar falsos positivos, es decir mostrar IEC en pacientes que mantienen la función cerebral. Se ha descrito la existencia de un trazado isoelectrico con posterior recuperación neurológica, fundamentalmente en el contexto de hipotermia y por el efecto de sustancias depresoras del SNC, entre las que

se encuentran: barbitúricos, benzodiazepinas, propofol, isoflurano, meprobamato, metacualona o tricloroetileno. Otras causas descritas de recuperación de la actividad cerebral tras un trazado plano son encefalitis, hiperamonemia o tras PCR (199–204). No obstante, no se ha descrito ningún caso de recuperación de la actividad eléctrica cerebral tras un EEG isoelectrico, habiéndose cumplido de forma estricta todos los requisitos recomendados antes de comenzar la ECN dirigida al diagnóstico de la ME.

En segundo lugar, el EEG ha demostrado la existencia de falsos negativos, es decir, presentar actividad eléctrica en pacientes que cumplen los criterios clínicos de ME. Una de las causas relacionadas con este hecho es la interferencia del registro electroencefalográfico por artefactos eléctricos, que en ocasiones puede dificultar su interpretación simulando la existencia de actividad cerebral, y que es frecuente en el ambiente propio de la UCI donde el paciente se encuentra rodeado de equipos médicos (171,194). Pero la existencia real de actividad cerebral se ha relacionado con lesiones troncoencefálicas graves, en los que la señal cortical puede persistir durante días (74,205). Se ha descrito una frecuencia de persistencia de actividad en el EEG de entre un 8% y un 20%, a pesar de cumplir todos los requisitos clínicos compatibles con la ME, si bien las series publicadas son escasas y con un bajo número de pacientes (86,187). Si esta situación realmente refleja la persistencia de la función bioeléctrica cerebral a nivel cortical y por tanto, es incompatible con la ME, es un tema de intenso debate (206). La discordancia clínico-EEG podría ser un falso negativo del EEG, pero igualmente podría considerarse como un falso positivo de la ECN.

1.5.11 La angiografía mediante tomografía computarizada

Las pruebas de flujo han ido ganando terreno en los últimos años debido a las limitaciones del EEG, siendo de elección en los países que apoyan el concepto de muerte troncoencefálica. La gammagrafía con radiofármacos y el DTC se mantienen como pruebas ya validadas a nivel mundial, mientras que el uso de la ATC se ha ido incrementando de forma progresiva, fundamentalmente gracias al desarrollo técnico de los equipos y a la amplia difusión de la TC, presente actualmente en la inmensa mayoría de los centros hospitalarios.

La ausencia de contraste intracraneal o parada circulatoria cerebral (en inglés “*brain arrest*” en contraposición al “*cardiac arrest*”), fue evidenciada por primera vez en la década de los 50 gracias a los estudios mediante arteriografía convencional (28). El

incremento de la PIC por encima de la presión de perfusión cerebral en situaciones de hipertensión endocraneal refractaria, constituye el mecanismo por el que cesa el flujo cerebral, situación que si no se revierte de forma inmediata, provoca la ME (141). Sin embargo, la invasividad de la técnica y los riesgos relacionados con altas dosis de contraste han hecho que esta técnica se use de manera residual, con cifras de utilización en España del 0,5% (133).

Por el contrario, la ATC se ha ido incorporando de forma generalizada a los protocolos y recomendaciones para la certificación de la muerte por criterios neurológicos, incluyendo entre otros a España, Austria, Francia, Suiza o Canadá, donde se han publicado guías de práctica clínica específicas sobre cuestiones técnicas y criterios para su interpretación (1,207–209).

El protocolo para un estudio de ATC dirigido al diagnóstico de ME necesita utilizar un equipo de TC multicorte, realizando una adquisición de imagen desde la segunda vértebra cervical hasta el vértex, tras la administración intravenosa de contraste con inyector de un bolo de 40-120 ml. Se recomienda realizar dos adquisiciones con reconstrucción axial de 2 mm de grosor máximo, la primera serie en fase arterial en torno a los 20 segundos tras la inyección de contraste y la segunda a los 60 segundos de la primera, usando los mismos parámetros, con el objetivo de estudiar la fase venosa y confirmar la ausencia de contraste intracraneal también en la fase tardía. Para su interpretación, es necesario comprobar la opacificación correcta de ramas extracraneales de la arteria carótida externa. La realización de un estudio de perfusión mediante TC puede utilizarse como ayuda al diagnóstico, mediante la reconstrucción de las imágenes por medio de un software específico que evalúa el comportamiento dinámico de la circulación cerebral (2,101,208,210).

Sin embargo, a pesar de que la técnica de adquisición de las imágenes esta estandarizada, no existe consenso en los criterios utilizados para su interpretación, habiéndose propuesto cuatro diferentes:

- ausencia total de contraste intracraneal: es necesario evidenciar ausencia de contraste a nivel del segmento intracraneal de la arteria carótida interna y de la arteria basilar, así como ausencia de opacificación en las venas cerebral interna, la vena de Galeno y el seno recto. Utilizando este criterio, Escudero *et al.* (101)

encontraron una sensibilidad y especificidad del 100% en un estudio con 27 pacientes.

- escala de 10 puntos: se puntúa por cada vaso sin contraste, de forma que hay que demostrar ausencia de opacificación en la arteria basilar, el segmento P2 de arteria cerebral posterior derecha e izquierda, el segmento A2 de arteria cerebral anterior derecha e izquierda, el segmento M4 de arteria cerebral media derecha e izquierda, la vena cerebral interna derecha e izquierda y la vena de Galeno. La sensibilidad de esta escala es inferior al 70% comparada con la arteriografía convencional (211).
- escala de 7 puntos: reduce los vasos que deben mostrar ausencia de contraste al segmento A3 de la arteria cerebral anterior derecha e izquierda, al segmento M4 de arteria cerebral media derecha e izquierda, a la vena cerebral interna derecha e izquierda y a la vena de Galeno. Esta escala fue propuesta por Dupas *et al.* (88), mostrando una sensibilidad del 100% en una serie de sólo 14 pacientes.
- escala de 4 puntos (score-4): en este caso, los vasos que no pueden contrastarse se reducen al segmento M4 de la arteria cerebral media derecha e izquierda y a la vena cerebral interna derecha e izquierda. Es la escala más utilizada en la actualidad y fue propuesta por Frampas *et al.* (102), mostrando una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 100% en un estudio con 105 pacientes. La sensibilidad del criterio de 7 puntos en este mismo trabajo fue del 62,8%.

En los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas para intentar aclarar el papel de la ATC en el diagnóstico de la ME, incluyendo una revisión *Cochrane* (212–214). Aunque los protocolos utilizados fueron diferentes, la sensibilidad global fue del 85%, siendo el criterio más sensible la ausencia de opacificación de las venas cerebrales internas. Debido a esta disparidad de criterios, la AAN no ha incluido a la ATC en sus últimas recomendaciones de 2010 (100), y algunos autores no recomiendan su utilización rutinaria hasta que su interpretación no se unifique y valide adecuadamente (125,212).

La ATC tiene ventajas importantes dentro de las pruebas de flujo, entre las que se encuentra ser una técnica rápida, no invasiva, no influenciada por fármacos ni otros factores confusores, estar ampliamente extendida, pudiendo realizarse a cualquier hora del día y tener una alta especificidad (171).

Sin embargo, entre sus inconvenientes está la necesidad de trasladar al paciente para su realización, necesita administrar contraste y se han descrito casos aislados de falsos positivos (215). Pero quizás la principal desventaja es su elevada tasa de falsos negativos, es decir, la existencia de contraste intracraneal a pesar de que el paciente se encuentre en ME, lo que puede retrasar el diagnóstico de forma significativa. Esto ocurre por dos motivos. El primero, es el denominado “llenado de estasis”, cuya incidencia depende del criterio utilizado para realizar el diagnóstico de parada circulatoria cerebral, de forma que no implica necesariamente que exista perfusión cerebral a pesar de objetivarse opacificación en los segmentos proximales de las arterias del polígono de Willis. El segundo motivo asociado a la presencia de falsos negativos, que se ha descrito con cualquier prueba de flujo, son las situaciones donde la ME se produce con PIC normal, sin llegar a superar a la PPC (situación clínica ya comentada previamente). En este contexto, se ha descrito persistencia de circulación cerebral en pacientes con craniectomía descompresiva, drenaje ventricular permeable, fracturas múltiples craneales, fontanelas abiertas, reperfusión tras trombectomía, o en casos de muerte por asfixia o encefalopatía hipóxico-isquémica. Al igual que con el EEG, también puede mantenerse la circulación cerebral supratentorial en pacientes con lesiones primarias de tronco o fosa posterior (171,210,216,217).

1.6 Diagnóstico de la ME en España

En España, el *Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero, por el que se desarrolla la Ley 30/1979 de 27 de octubre, sobre Extracción y Trasplante de Órganos* fue la primera ley que estableció el protocolo a seguir para la certificación de la ME (218). En su artículo 10, permitía la posibilidad de la extracción de órganos de pacientes fallecidos por “muerte cerebral” basada en la constatación y concurrencia durante treinta minutos, al menos, y la persistencia seis horas después del comienzo del coma, de los siguientes signos: ausencia de respuesta cerebral con pérdida absoluta de conciencia, ausencia de respiración espontánea, ausencia de reflejos cefálicos con hipotonía muscular y midriasis y un EEG “plano” demostrativo de IEC.

Se establecía que estos signos no eran suficientes ante situaciones de hipotermia inducida artificialmente o de administración de drogas depresoras del SNC. La muerte debía certificarse por tres médicos, al menos uno de ellos neurocirujano o neurólogo,

que en ningún caso podían formar parte del equipo responsable de la obtención del órgano o del trasplante.

Esta primera ley fue desarrollada extensamente 20 años más tarde en 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* (219). En su preámbulo, justifica su actualización en base al desarrollo de la donación tras la parada cardíaca que no se incluían en el R.D de 1980 y a la limitación que suponía el uso exclusivamente del EEG como prueba instrumental, impidiendo la incorporación de nuevos procedimientos de probada eficacia y seguridad para realizar el diagnóstico de la ME. Este decreto, en lo que se refiere al diagnóstico de ME, hace un desarrollo extenso tanto del protocolo de diagnóstico clínico como de las pruebas instrumentales a utilizar en su anexo I.

Las modificaciones fundamentales respecto al R.D. de 1980 son:

- define la muerte en base a la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (muerte por PCR) o de las funciones encefálicas (ME), desapareciendo el término de “muerte cerebral”.
- establece los prerequisites necesarios antes de iniciar la exploración y condiciones que dificultan el diagnóstico clínico.
- determina los periodos de observación y el uso de pruebas complementarias según la causa de la muerte.
- amplía las pruebas complementarias y las divide según valoren la función cerebral o el flujo y, aunque todavía no se incluye la ATC de forma específica como método diagnóstico, deja abierta la puerta a futuras técnicas de validez demostrada.
- permite un diagnóstico de ME exclusivamente clínico en casos no complicados, reflejando el carácter opcional de las pruebas instrumentales en este supuesto.
- incluye la ME en niños con consideraciones específicas según la edad.

El *R.D. 2070/1999* establece una definición de ME global en cuanto que incluye todas las funciones cerebrales, excluyendo la muerte aislada del tronco del encéfalo y obligando a constatar la pérdida de la función cortical en casos de lesiones primariamente infratentoriales. Es una ley garantista, donde a pesar de la no obligatoriedad de las pruebas complementarias en casos no complicados, incluye una

frase donde dice que “*sin embargo, con el fin de complementar el diagnóstico y acortar el período de observación, sería recomendable la realización de alguna prueba instrumental*”.

La siguiente y última actualización a esta ley es el “*Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad*” (1). Este R.D. se justifica en su preámbulo, en base al progreso científico y técnico actual, la mejora de la capacidad diagnóstica y la publicación de nuevas guías internacionales sobre los criterios que se aplican al diagnóstico de muerte. Existen pocos cambios en cuanto a la ME se refiere, siendo la principal modificación de esta norma la incorporación de dos nuevas pruebas instrumentales que evalúan el flujo cerebral: la ATC multicorte, con o sin estudio de perfusión cerebral y la angiografía cerebral mediante RMN.

1.7 ME y donación de órganos

El diagnóstico de la muerte constituye un proceso independiente de la donación y de la actividad trasplantadora, por lo que, según se especifica en la legislación española, los facultativos que realizan la certificación de la ME en ningún caso podrán formar parte del equipo extractor o trasplantador de los órganos (1).

Una vez se ha certificado la muerte, y en ningún caso antes, se plantea la posibilidad de la donación. Es lo que se conoce como la “regla del donante muerto”, establecida ya en el comité de Harvard en 1968 (220). Los pacientes que fallecen en situación de ME son el origen principal de los órganos que se utilizan para trasplante (2), constituyendo más del 90% de las donaciones. Según el informe de donación de la O.N.T de 2016 (221), en España ha existido un incremento de los donantes tras parada cardiaca en los últimos años, manteniéndose estable el número de donantes en ME desde 2005, en torno a los 1.500 anuales, lo que ha supuesto pasar de cifras de donación de unos 35,1 donantes por millón de población en 2013 a 43,4 en 2016 (figura 10).

Aunque España es líder mundial en tasas de donación y trasplante (222), del total de pacientes que fallecen en ME y que pueden considerarse como potenciales donantes, sólo entre el 54,6% y el 70% llegan a ser donantes reales. El resto no llegan a la

donación por presentar contraindicaciones médicas (entre el 26% y 48%) o por negativa de la familia (en un 13%). Otras causas menos frecuentes que impiden la donación son la negativa judicial o los problemas de mantenimiento del donante con parada cardíaca antes de la extracción (131,133).

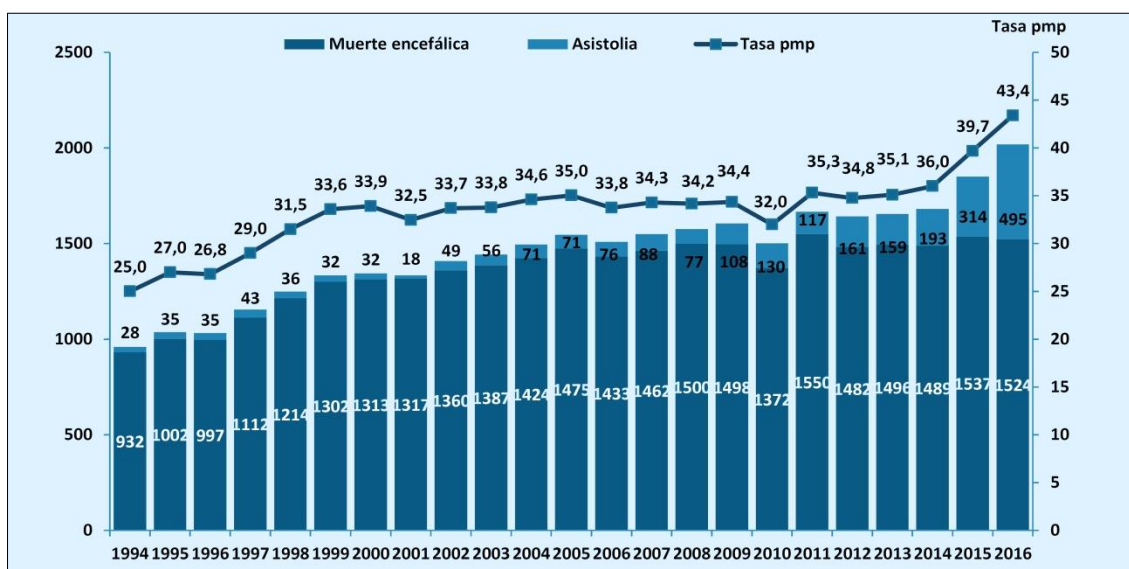


Figura 10. Evolución de las tasas de donación en España. Modificado de O.N.T. (221)

La tasa de negativas familiares difiere de forma importante entre países; desde el 13% en España a cifras del 32% en Francia, el 42% en Reino Unido, el 50% en Chile o mayores al 80% en países asiáticos como India (223–226). La negativa por parte de las familias del fallecido a consentir la donación es una de las principales causas de pérdida de donantes potenciales y tiene su origen en diferentes causas, como religiosas, culturales, negativa a la aceptación de la muerte, mantener el cuerpo intacto, sentimiento de culpabilidad, errores en la comunicación de la muerte o falta de información sobre la ME, entre otras (227,228).

Un punto que se ha relacionado con la pérdida de posibles donantes y un mayor número de negativas familiares a la donación ha sido el incremento del intervalo diagnóstico entre la primera exploración clínica neurológica y la certificación de la muerte. En 2011, Lustbader *et al.* (105), describieron más de 1000 pacientes en ME, llegando a la conclusión de que el intervalo hasta la declaración de la muerte jugó un papel relevante en la pérdida de donantes, que pasaron del 57% cuando se hizo antes de 6 horas, al 45%

cuando se prolongó más de 40 horas. Igualmente hubo un incremento en las negativas familiares que aumentaron del 23% al 36%, un 12% de episodios de asistolia tras la primera exploración y un aumento de los costes hospitalarios. Ante estos datos y teniendo en cuenta que ningún paciente se recuperó después de la ECN inicial, los autores concluyen que es suficiente una única exploración. Igualmente, Varelas *et al.* (229), encontraron que los resultados sobre donación al diagnosticar la ME con una única exploración fueron similares o mejores que tras dos ECNs. Sin embargo, algunos autores han criticado públicamente esta idea (230), con el que el debate sobre esta materia sigue abierto.

1.8 ME en la edad pediátrica

El diagnóstico de la ME en la edad pediátrica está basado en los mismos criterios que en los adultos, si bien existe algunas diferencias.

En primer lugar, no se han publicado recomendaciones para neonatos pretérmino (por debajo de la 37 semana de gestación), debido a la vulnerabilidad de los reflejos de tronco, que pueden no haberse desarrollado completamente a esa edad o ser de aparición tardía (103). En lactantes, deben explorarse los reflejos de succión y búsqueda. Es muy importante comprobar la temperatura corporal de forma estricta por el alto riesgo de hipotermia, así como corregir la hipotensión y las alteraciones metabólicas antes de comenzar el proceso diagnóstico. Se recomienda repetir en todos los casos una segunda exploración separada por un periodo de observación, independientemente del empleo de pruebas instrumentales. Este periodo de observación varía según la edad, pero en general es de 24 horas.

En cuanto a las pruebas complementarias de soporte diagnóstico, al igual que en los adultos, no se consideran obligatorias. Sin embargo, deben utilizarse en casos de existencia de factores confusores o para acortar el periodo de observación. Aunque puede emplearse cualquier tipo de prueba, se recomienda el empleo de los estudios de flujo para confirmar la parada circulatoria cerebral, especialmente en los niños más pequeños.

En España, el *R.D. 1723/2012, de 28 de diciembre* (1) establece un apartado específico para el diagnóstico de la ME en recién nacidos, lactantes y niños hasta 24 meses. El

periodo de observación recomendado varía entre 12 horas, en niños de más de 30 días de edad, y 48 horas en neonatos pretérmino, siendo de 24 horas entre la semana 37 de gestación y los 30 días de vida. Por encima de los dos años no establece diferencias con respecto al adulto.

El diagnóstico de la ME en la edad pediátrica requiere una elevada garantía diagnóstica, quizás superior a los adultos, de forma que no se plantea actualmente la posibilidad de realizar la certificación de la ME basada en una única exploración (103).

Capítulo 2. Justificación e Hipótesis

2.1. Planteamiento del problema y justificación del estudio

A pesar de la aceptación mundial de la muerte por criterios neurológicos, existe aún una importante variabilidad en su determinación, que va desde el propio concepto y terminología de la muerte hasta la necesidad del uso de técnicas complementarias, pasando por los requisitos previos al diagnóstico, el número de médicos que deben certificar la muerte o la técnica empleada para el test de apnea (4,112,113,116) . Es por este motivo por el que en los últimos años se está tratando de alcanzar un consenso internacional que unifique todo el proceso (5,121). Sin embargo, aún no se ha logrado y muy probablemente será difícil de conseguir en determinados aspectos, debido a diferencias religiosas o socioculturales (6,231–234).

En primer lugar, uno de los puntos de controversia históricamente más importantes y que afecta al procedimiento diagnóstico adoptado en cada país, es la aceptación de la muerte aislada del tronco del encéfalo en contraposición a la ME global, entendida como la pérdida de las funciones de todo el encéfalo. El origen de este debate se encuentra en el EEG y surge al describirse casos aislados donde la exploración clínica es compatible de forma inequívoca con la ME, incluyendo la presencia de apnea y, en contra de lo esperado, el EEG muestra actividad eléctrica cerebral. Esta disociación entre la clínica y el EEG se ha descrito relacionada con lesiones primariamente infratentoriales, donde la corteza cerebral puede mantener actividad bioeléctrica durante un tiempo y es, en estos pacientes, donde surge el dilema de si puede o no considerar que la persona ha fallecido.

Si bien en la actualidad la controversia sobre la validez del concepto de muerte troncoencefálica prácticamente ha desaparecido, la realidad es que sigue ocurriendo que el mismo paciente puede declararse muerto y extraer sus órganos en un país, como Reino Unido o Canadá, mientras que en otro no puede hacerse hasta comprobar con pruebas complementarias el cese de las funciones de todo el encéfalo, como ocurre en Alemania o en España. Es más, los países que apoyan el concepto de muerte troncoencefálica han eliminado el uso del EEG de sus recomendaciones y consideran a los test de flujo como el estándar de las pruebas instrumentales (68,235).

A pesar del indudable interés sobre qué se debe hacer cuando el EEG no confirma la ME, la literatura médica aporta muy poca información sobre su incidencia real, las causas que se asocian a esta situación, el tipo de actividad eléctrica que puede

objetivarse o el tiempo hasta que el cerebro pierde la actividad (190). Grigg *et al.* (86) en 1987, publicaron la serie más importante en este sentido, describiendo las características electroencefalográficas y clínicas de 56 pacientes, sin que haya habido nuevas aportaciones con un número de casos significativo desde entonces. Es por este motivo por el que consideramos relevante revisar esta situación en la actualidad y en nuestro medio.

En segundo lugar, hoy en día existe una tendencia hacia un diagnóstico de la ME basado exclusivamente en dos ECNs, con un periodo arbitrario de observación y sin realizar test complementarios, siempre que se cumplan los requisitos previos al diagnóstico y en ausencia de factores confusores (104). Esta idea de no utilizar pruebas instrumentales es apoyada por muchas sociedades científicas independientemente de la postura conceptual adoptada sobre ME global o troncoencefálica (236).

Incluso existe una corriente que va más allá, y trata de simplificar el diagnóstico de la ME mediante la certificación del fallecimiento tras una única ECN. Los autores que apoyan esta idea la justifican en base a que una ECN es más fácil y rápida de realizar y a que no hay evidencia en ningún caso de recuperación neurológica. Por el contrario, la realización de dos ECNs se asocia a un incremento de los costes hospitalarios al prolongar innecesariamente la estancia y a una pérdida de potenciales donantes, con un aumento de las negativas familiares (105,229,237,238). Actualmente, la AAN, en su última actualización sobre el diagnóstico de la ME, ya permite esta posibilidad (100) y, aunque en el 83% de los países europeos son necesarias dos exploraciones, Bélgica, Finlandia, Noruega, Holanda y Suiza han adoptado también el criterio de la AAN, pudiendo certificar la muerte con una sola ECN (113,239).

No obstante, existe el acuerdo generalizado sobre el uso “obligatorio” de las pruebas instrumentales cuando existen condiciones que dificultan el diagnóstico clínico o en ausencia de una causa evidente de coma. Muchos países, incluyendo España (115,239), recomiendan además realizar un test complementario con carácter “opcional” con la finalidad de acortar el periodo de observación y como salvaguarda diagnóstica. Sin embargo, la cuestión sobre si emplear un test complementario permite disminuir el periodo de observación, como parece lógico, o por el contrario lo alarga, al generar mayor confusión cuando la prueba realizada no confirma el resultado de la ECN, no se ha aclarado adecuadamente (104). Sólo un estudio alemán (240) que evalúa esta

cuestión en detalle, confirma que el empleo de una prueba instrumental disminuye este periodo, teniendo en cuenta que en Alemania es de 12 horas en casos de lesión supratentorial y de 72 horas en anoxia, a diferencia de España donde los periodos de observación son de 6 y 24 horas, respectivamente. Otros países han adoptado intervalos de tiempo diferentes, que van desde una hora en Dinamarca a ningún tiempo mínimo requerido entre las dos exploraciones en el Reino Unido o en Irlanda (113).

El periodo de observación ideal sería aquel que permite certificar la muerte sin posibilidad de error. Podría definirse como aquel intervalo mínimo de tiempo que asegure, con certeza absoluta, que ninguna nueva ECN ni ninguna prueba instrumental realizadas después de este periodo, pueda obtener un resultado no confirmatorio de ME. Los múltiples casos descritos en la literatura de presencia de actividad en el EEG o persistencia de flujo cerebral tras un diagnóstico clínico de ME, ponen en duda la validez de una sola ECN y, aunque no se había descrito ningún paciente con recuperación de la función cerebral después de dos ECNs siguiendo las recomendaciones de la AAN, en 2011 se publicó el primer caso, lo que generó una importante controversia, a pesar de su fallecimiento días más tarde (106,108,241).

Profundizar en el conocimiento del periodo de observación con y sin el uso de pruebas complementarias y su impacto en términos de salvaguarda diagnóstica e influencia en la decisión final de las familias para consentir la donación, nos parece otro de los puntos fundamentales de nuestra investigación.

Por último, la elección o no de una prueba instrumental y cuál de ellas debe solicitarse para completar el diagnóstico clínico de la ME es una cuestión arbitraria que depende, en última instancia, de los médicos encargados de certificar la muerte. Esta decisión está influenciada por múltiples factores como son: la legislación en cada país; las recomendaciones de las sociedades científicas; la propia experiencia de los facultativos; las características del paciente; la causa de la muerte; los tratamientos que se han realizado y la disponibilidad de la prueba en un determinado momento y en un hospital concreto.

Actualmente las pruebas de mayor relevancia son el EEG, como prueba de función cerebral, y el DTC y la ATC, como pruebas de flujo por su amplia disponibilidad (133). La ATC está ganando terreno dentro de las pruebas que evalúan la parada circulatoria cerebral a nivel internacional y es la principal prueba de flujo utilizada en nuestro

centro. Existe además una tendencia internacional a recomendar las pruebas de flujo sobre las de función cerebral, e incluso eliminar el EEG de las guías de práctica clínica para el diagnóstico de la ME. Este hecho se justifica por la posibilidad de encontrar un EEG con IEC en casos de intoxicación por drogas, en el coma barbitúrico o en la hipotermia, por las limitaciones asociadas a los artefactos eléctricos frecuentes en el entorno de la UCI y por el hecho de que no aporta información sobre estructuras cerebrales profundas ni del tronco del encéfalo (6,198,235).

La comprobación de la parada circulatoria cerebral es un hallazgo que no está influenciada por factores confusores y, además, constituye una valoración de todo el encéfalo. A diferencia del EEG (como ocurre en los casos de sedación profunda), nunca ningún paciente ha recuperado la función cerebral tras constatar la ausencia prolongada de flujo intracraneal.

Sin embargo, a pesar del creciente uso de la ATC (120), esta exploración no se recomienda aún de forma generalizada debido a la ausencia de criterios adecuadamente validados para su interpretación y a la posibilidad de falsos positivos. Estos falsos positivos pueden obligar a repetir el estudio y prolongar el tiempo hasta la certificación de la ME de manera innecesaria, con la consiguiente repercusión en un mayor tiempo de espera de las familias y su posible influencia en la decisión sobre la donación (212,213).

En este trabajo de investigación también planteamos analizar, de forma comparativa, el uso del EEG y de la ATC para confirmar el diagnóstico legal de la ME, con el objetivo de conocer cuál de ellos permite acortar en mayor medida el periodo de observación y determinar el impacto de ese periodo de tiempo sobre la donación de órganos.

2.2. Hipótesis del estudio

- La persistencia de actividad eléctrica cerebral (PAEC) en el EEG tras una ECN completa y compatible con la ME es una situación clínica infrecuente, se asocia con lesiones primariamente infratentoriales y el patrón electroencefalográfico predominante es el de bajo voltaje difuso.
- La realización de un EEG como prueba instrumental inicial tras una ECN completa compatible con la ME, permite un diagnóstico precoz frente al empleo de la ATC, acortando el periodo de observación de 6 horas que establece actualmente la legislación española para poder realizar un diagnóstico exclusivamente clínico, sin pruebas instrumentales.
- Acortar el intervalo de tiempo desde la primera ECN compatible con la ME hasta la certificación legal del fallecimiento por debajo de 6 horas, favorece el consentimiento para la donación de órganos al reducir el periodo de espera de los familiares.

Capítulo 3. Objetivos

Los objetivos de esta tesis se han estructurado en objetivos principales y objetivos secundarios.

3.1. Objetivos principales

- Determinar la proporción de pacientes con PAEC en el EEG realizado tras una ECN completa compatible con la ME, describir los patrones electroencefalográficos y conocer las causas relacionadas con un resultado no confirmatorio de ME.
- Analizar si la realización de un EEG como prueba instrumental inicial tras una ECN completa compatible con la ME, permite confirmar legalmente la ME antes que una ATC y acorta el periodo de observación de 6 horas.
- Comprobar si el intervalo de tiempo desde la primera ECN compatible con la ME hasta la certificación legal del fallecimiento o intervalo diagnóstico de ME (IDME) influye en el resultado de la entrevista familiar para la donación de órganos.

3.2. Objetivos secundarios

- Determinar la proporción de pacientes que presentan una ATC no confirmatoria de paro circulatorio cerebral tras una ECN completa compatible con la ME, analizar las causas de este resultado y establecer el grado de acuerdo diagnóstico entre el criterio clásico de ausencia total de flujo intracraneal y la escala de 4 puntos (score-4).
- Conocer durante cuánto tiempo después de una ECN completa compatible con la ME, puede objetivarse PAEC en el EEG o flujo sanguíneo cerebral en la ATC en pacientes donde la realización de una prueba instrumental no es legalmente obligatoria, con el objetivo de establecer el periodo de observación ideal.

- Analizar si la disponibilidad durante 24 horas al día y 7 días a la semana (24/7) de un médico especialista en Neurofisiología Clínica para la interpretación urgente del EEG disminuye el tiempo hasta el diagnóstico legal de la ME y afecta al resultado para la donación de órganos.
- Conocer el porcentaje de pacientes en los que la ECN inicial no es compatible con el diagnóstico de ME (por persistencia de algún reflejo), o no se puede completar (por imposibilidad de realizar algún paso de la exploración), y analizar las consecuencias en cuanto a la utilización de pruebas instrumentales y el retraso diagnóstico hasta certificar la ME.

Capítulo 4. Material y Métodos

4.1. Diseño del proyecto

Se trata de un estudio retrospectivo observacional basado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes fallecidos según criterios neurológicos o ME en una sala de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIG-B) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander.

Se definieron las variables a analizar y se revisaron los datos de los informes, las hojas de evolutivos, la gráfica horaria de constantes, las determinaciones analíticas y los registros electroencefalográficos, así como las imágenes radiológicas incluidas en el historial clínico del paciente y localizado en el archivo del HUMV. Se elaboró una hoja de recogida de datos codificada (anexo I) para facilitar la inclusión posterior de las variables en una base de datos creada en el programa informático SPSS para su análisis estadístico.

4.2. Ámbito de aplicación

El HUMV de Santander, es un hospital de tercer nivel que sirve como centro de referencia a los 591.886 habitantes de la Comunidad Autónoma de Cantabria (242). Según el informe de 2015, el hospital consta de 935 camas funcionantes, atendiendo a más de 170.000 urgencias y 36.000 ingresos anuales, un 3% de ellos procedentes de otras comunidades autónomas.

La UCIG-B es una unidad de 12 camas adscritas al Servicio de Medicina Intensiva y encargada de atender a los pacientes de Cantabria con enfermedades traumáticas, neurológicas y neuroquirúrgicas graves.

Por este motivo, la UCIG-B constituye el lugar donde se produce la mayor incidencia de ME en toda la Comunidad Autónoma y, por ende, donde se ubican la mayoría de los potenciales donantes de órganos, siendo Cantabria una comunidad que permanece de forma histórica en los primeros puestos en cuanto a tasa de donación en España, que en 2016 fue la más alta, alcanzado los 65,3 donantes por millón de habitantes (221).

4.3. Población de estudio

La población de estudio está formada por los pacientes con diagnóstico de muerte según criterios neurológicos o ME.

- Periodo de estudio

El inicio del periodo de estudio se eligió en base a la entrada en vigor del *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*, publicado el 4 de enero del 2000 en el Boletín Oficial del Estado (219).

- Selección de los pacientes

Para la selección de estos sujetos se revisaron todos los informes de alta del Servicio de Medicina Intensiva de los pacientes que ingresaron en la UCIG-B desde enero de 2000 hasta febrero de 2017.

- Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes de 14 años de edad o más, que cumplieron todos los criterios para el diagnóstico y certificación de la muerte basados en la confirmación del cese irreversible de las funciones encefálicas (ME) según se establece en el anexo I del R.D. 2070/1999, de 30 de diciembre (219) y del R.D 1723/2012, de 28 de diciembre (1).

- Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 14 años, los que fallecieron por criterios neurológicos en otras áreas del hospital diferente a la UCIG-B y aquellos en los que habiendo sospecha de ME, no se pudieron completar todos los requisitos establecidos por la ley para certificar el fallecimiento por criterios neurológicos, de forma que el diagnóstico de la muerte se realizó en base a criterios circulatorios y respiratorios.

4.4. Procedimiento para la certificación legal de la ME

Durante el periodo de estudio, la sistemática llevada a cabo para la certificación de la muerte por criterios neurológicos se aplicó de forma protocolizada en todos los casos en los que hubo sospecha de ME y estuvo siempre basada en los criterios establecidos en la legislación española vigente en cada momento.

Dicha sistemática incluyó los siguientes aspectos:

4.4.1. Diagnóstico clínico de ME

En todos los casos, cuando un paciente ingresado en la UCIG-B presentó un coma de etiología conocida y de carácter irreversible con evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva en el SNC, compatible con la situación de ME, se comenzó con el protocolo diagnóstico.

La realización de la ECN fue siempre sistemática, completa y extremadamente rigurosa, siguiendo los pasos que se describen a continuación:

Previo al inicio de la ECN se comprobó que el paciente presentaba:

- estabilidad hemodinámica.
- oxigenación y ventilación adecuadas.
- temperatura corporal superior a 35°C, con el fin de mantener la estabilidad clínica durante la exploración.
- ausencia de alteraciones metabólicas y endocrinológicas, que pudieran ser causantes del coma.
- ausencia de sustancias o fármacos depresores del SNC, que pudieran ser causantes del coma.
- ausencia de bloqueantes neuromusculares.

Si alguno de estos requisitos no se cumplía, la ECN no se comenzó hasta su corrección.

Se inició a continuación la ECN, que se detuvo si alguno de los reflejos explorados no fue compatible con la ME, registrando esta situación en la historia clínica del paciente. Con carácter general, la exploración no fue iniciada hasta constatar la desaparición del reflejo tusígeno durante las aspiraciones a través del tubo traqueal realizadas por el personal de enfermería.

La exploración sistemática y rigurosa consistió en comprobar de forma reglada todos y cada uno de los siguientes puntos:

- presencia de un coma arreactivo (escala de coma de Glasgow de 3 puntos) sin respuesta motora ni vegetativa (ausencia de cambios en la tensión arterial sistémica o en la frecuencia cardíaca) tras provocar un estímulo algésico en territorio de los nervios craneales.
- ausencia de todos los reflejos troncoencefálicos, incluyendo el reflejo fotomotor, corneal, oculocefálico, oculovestibular, nauseoso y tusígeno según los protocolos descritos en la literatura (2,125).
- ausencia de respuesta al test de atropina, cuando la frecuencia cardíaca no se incrementó más del 10% de la basal tras la administración intravenosa de 0,04 mg/Kg de sulfato de atropina. Este test se llevó a cabo siempre después de la valoración del tamaño pupilar por la posibilidad de producir midriasis.
- apnea, demostrada mediante el test de apnea. Se realizó siempre en último lugar, comprobando la ausencia de movimientos respiratorios torácicos y abdominales tras objetivar un valor de $p\text{CO}_2$ en sangre arterial superior a 60 mm de Hg. Las técnicas empleadas para la realización del test de apnea fueron dos: el test clásico con desconexión del respirador hasta el año 2009 y el test con sistema de presión continua de la vía aérea (CPAP) a 10 cm de H_2O sin despresurización, a partir de ese año.

La presencia de actividad motora de origen espinal espontánea o inducida, no invalidó el diagnóstico de la ME. Su aparición no se recogió de forma sistemática en la historia clínica del paciente.

Cuando la ECN no pudo completarse por imposibilidad para explorar alguno de los reflejos troncoencefálicos o por intolerancia al test de apnea, se consideró como una ECN incompleta y se recogió en la historia clínica del paciente. En estos casos no fue necesario repetir la exploración y fue obligatorio realizar una prueba instrumental complementaria para alcanzar el diagnóstico legal de ME.

Los pacientes con ECN incompleta no se incluyeron para el análisis de los objetivos principales del estudio.

4.4.2. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico

En España, la legislación establece que la certificación de la ME en pacientes mayores de 24 meses de edad con coma de etiología conocida puede hacerse con un diagnóstico exclusivamente clínico. En este caso es obligatorio repetir una segunda ECN, con un periodo recomendado de observación entre ambas exploraciones de 6 horas si existe lesión destructiva conocida, o de 24 horas en casos de encefalopatía anóxica, si bien debe valorarse de forma individual.

- Indicación de las pruebas instrumentales

En casos de diagnóstico de ME no complicado, la ley recomienda, de forma opcional, realizar alguna prueba instrumental para completar el diagnóstico y acortar el periodo de observación.

Sin embargo, estas pruebas son obligatorias cuando existen condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de ME y que incluyen los siguientes supuestos:

- condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de ME al impedir que la ECN se realice de forma completa o con la necesaria seguridad, como son:
 - graves destrozos del macizo craneofacial o cualquier otra circunstancia que impida la exploración de los reflejos troncoencefálicos.
 - intolerancia al test de apnea.
 - hipotermia (temperatura corporal inferior o igual a 32 °C).
 - intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del SNC.
 - efecto de fármacos relajantes musculares.
- ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por neuroimagen.
- cuando la lesión causal es primariamente infratentorial, en cuyo caso la prueba instrumental a realizar debe demostrar la existencia de lesión irreversible de los hemisferios cerebrales (EEG o prueba de flujo sanguíneo cerebral).

- Tipos de pruebas instrumentales

En nuestro centro, las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico que se emplean de forma protocolizada para la certificación de ME son dos: el EEG como prueba de función neuronal y la ATC como prueba de flujo. El EEG se considera la prueba de primera elección, mientras que la ATC es la prueba alternativa cuando el EEG no está disponible o no es recomendable como prueba diagnóstica, como por ejemplo en pacientes con intoxicaciones, tras el uso de fármacos depresores del SNC a altas dosis (coma barbitúrico) o después del empleo de hipotermia terapéutica.

No obstante, la elección final de la prueba instrumental a realizar se hizo según el criterio de los médicos responsables del diagnóstico de la ME, en base a las características específicas de cada paciente y a la disponibilidad de las pruebas.

Aunque el DTC es una prueba complementaria legalmente válida y se utiliza con frecuencia en la UCIG-B como herramienta de apoyo diagnóstico en patología neurocrítica, se estableció por acuerdo interno no emplearla como prueba instrumental para la certificación de la ME, dada la facilidad de acceso a las otras dos pruebas y el inconveniente de ser una técnica operador dependiente sujeta a variabilidad interobservador.

- Electroencefalograma

En todos los casos el EEG para el diagnóstico de ME fue realizado siguiendo los estándares internacionales (194) (243). La prueba se realizó durante un mínimo de 30 minutos usando 10 electrodos de aguja subdérmicos colocados en el scalp según el sistema internacional 10-20. Se empleó el doble de la distancia longitudinal estándar entre electrodos 10-20 (FP1-C3, C3-O1, FP2-C4, C4-O2, FP1-T3, T3-O1, FP2-T4, T4-O2, FZ-PZ), con un canal para electrocardiografía, sensibilidades de 2 μ V/mm e impedancias interelectrodos mayores de 100 ohm y menores de 6000 ohm. La comprobación del adecuado funcionamiento del sistema de registro EEG se realizó tocando suavemente los electrodos y verificando la aparición de un artefacto visible en el trazado. Se emplearon filtros de paso bajo de 0,5 Hz y de paso alto de 70 Hz, con un filtro de 50 Hz para

corriente alterna. Se realizó estimulación intensa tanto dolorosa como auditiva y visual, para valorar la presencia de reactividad.

Todos los registros se realizaron después de una ECN compatible con el diagnóstico de ME y en ausencia de sustancias depresoras del SNC, alteraciones endocrinometabólicas significativas y con temperatura mayor de 35°. Los estudios fueron siempre revisados e informados por un médico senior especialista en Neurofisiología Clínica y con experiencia en la lectura de este tipo de registros y sin implicación en el manejo clínico del paciente.

El EEG fue considerado compatible con IEC, cuando no hubo actividad cerebral durante los 30 minutos del trazado, empleando una sensibilidad de 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$. Cuando el especialista en Neurofisiología Clínica encargado de la lectura del registro tuvo algún tipo de duda sobre la interpretación, se permitió la administración de un fármaco relajante neuromuscular de acción rápida por vía intravenosa para eliminar la actividad muscular, siempre después de completar la ECN. Si a pesar de ello persistían las dudas, un segundo neurofisiólogo reevaluó el trazado para tomar una decisión definitiva. No se recogieron los datos relativos a la aparición de artefactos, puesto que la valoración de los resultados se hizo únicamente en base al resultado final del informe emitido tras la revisión del registro.

Durante el periodo de estudio, hubo un médico especialista en Neurofisiología Clínica localizado las 24 horas del día, 7 días a la semana (24/7), disponible para la realización e interpretación urgente del EEG, excepto en el periodo comprendido entre marzo de 2007 y abril de 2013. Durante este periodo la posibilidad de realizar un EEG se limitó a 7 horas por la mañana (de 8.00 a 15.00 horas) de lunes a viernes (7/5).

Para el propósito del estudio, los EEG fueron revisados de forma retrospectiva y se clasificaron en dos grupos: (1) inactividad eléctrica cerebral (IEC) y (2) persistencia de actividad eléctrica cerebral (PAEC) (figura 11).

Adicionalmente, se revisaron los registros y se recogieron las características y el tipo de patrón electroencefalográfico de los pacientes en los que el EEG mostró PAEC no compatible con la ECN de ME.

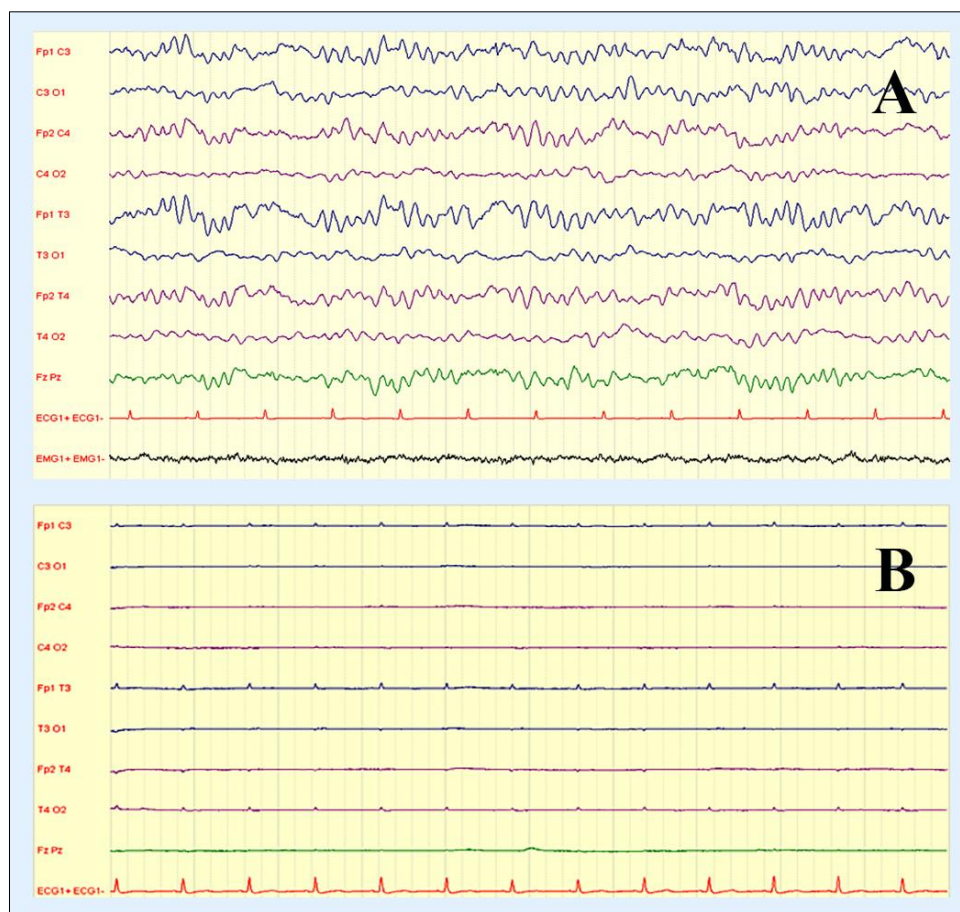


Figura 11. Ejemplos de PAEC e IEC en el EEG. Panel A. EEG realizado en un paciente con trombosis basilar y con una exploración compatible con la ME, incluyendo apnea. Se observa la actividad alfa generalizada con mayor énfasis frontal. Panel B. EEG evolutivo 72 horas más tarde, donde se objetiva un trazado isoelectrico compatible con IEC. Filtro bajo: 0,53 Hz, Filtro alto: 70 Hz; Filtro de red: 50 Hz. Sensibilidad: 10 uV/mm, velocidad: 30 mm/segundo.

- Angiografía mediante TC

Para la realización de la ATC fue necesario el traslado del paciente hasta el área de Radiología bajo monitorización de constantes sistémicas, que en todos los casos incluyó tensión arterial no invasiva medida cada 5 minutos, frecuencia cardiaca, electrocardiograma de 2 derivaciones y saturación de oxígeno por pulsioximetría. Si antes de comenzar el estudio radiológico el valor de tensión arterial sistólica fue inferior a 90 mm Hg, se corrigió mediante aporte de volumen y/o perfusión de noradrenalina para conseguir un adecuado ascenso de contraste a nivel cerebral.

La ATC se realizó en diferentes equipos de TC a lo largo del periodo de estudio, que variaron desde el modelo inicial más antiguo CT GE HiSpeed (TC helicoidal con única fila de detectores), hasta los modelos actuales de GE

Optima de 128 detectores, que permiten realizar cortes tomográficos de 0,5 mm de grosor.

El protocolo técnico mínimo para poder llegar a un diagnóstico de ME fue el protocolo en dos tiempos propuesto por Frampas *et al.* (102). Para su realización se estableció un volumen de adquisición desde la primera o segunda vértebra cervical hasta el vértex. En primer lugar, se obtuvo un primer estudio de TC cerebral sin contraste. A continuación, se administró contraste no iónico a una concentración de 320 mg/dl con un volumen entre 80 y 120 ml, a través de un catéter venoso central y a una velocidad de inyección de 3 ml/s mediante inyector automático. Se obtuvo un segundo TC cerebral a los 20 segundos para la valoración de la fase arterial y en la mayoría de los casos, una tercera adquisición a los 60 segundos para estudiar la fase venosa.

Como ayuda al diagnóstico y de forma ocasional, el protocolo básico se amplió mediante la realización de una TC de perfusión con adquisición de tejido cerebral a nivel del polígono de Willis y valorando la variación en el tiempo del flujo, volumen cerebral y tiempo de tránsito medio circulatorio tras la administración de 40 ml de contraste iodado intravenoso (320 mg/ml) a una velocidad de 4 ml/s con un tiempo de retraso de 6 segundos y adquisición durante 60 segundos.

Para evaluar la validez del estudio, durante su realización se verificó la administración del contraste, comprobando que se observaba adecuadamente contrastada la arteria temporal superficial y otras ramas superficiales de la carótida externa. Finalizado el estudio, se analizaron tanto las imágenes fuente, como las reconstrucciones multiplanar (MPR) y máxima intensidad de proyección (MIP) del árbol vascular cerebral, para revisar exhaustivamente tanto la circulación cerebral anterior como la posterior.

La interpretación de las imágenes fue realizada por un médico especialista en Radiología asignado al área de Neurorradiología en horario de mañana (de 8:00 a 15:00 horas) de lunes a viernes. Fuera de ese horario, la interpretación diagnóstica se llevó a cabo por dos médicos especialistas en Radiología que podían tener experiencia o no en el área de Neurorradiología.

Al igual que en la angiografía convencional (considerada como el “gold standard” de las pruebas de flujo), se definió inicialmente como paro circulatorio cerebral y, por tanto, compatible con el diagnóstico de ME, la ausencia de opacificación de los vasos intracraneales.

No obstante, a partir del año 2010 y en base a la evidencia científica publicada, en los casos de duda en la interpretación de la ATC y a criterio del radiólogo, se permitió la aplicación de los criterios propuestos por Frampas *et al.* (102) en 2009, basados en el score-4 (figura 12).

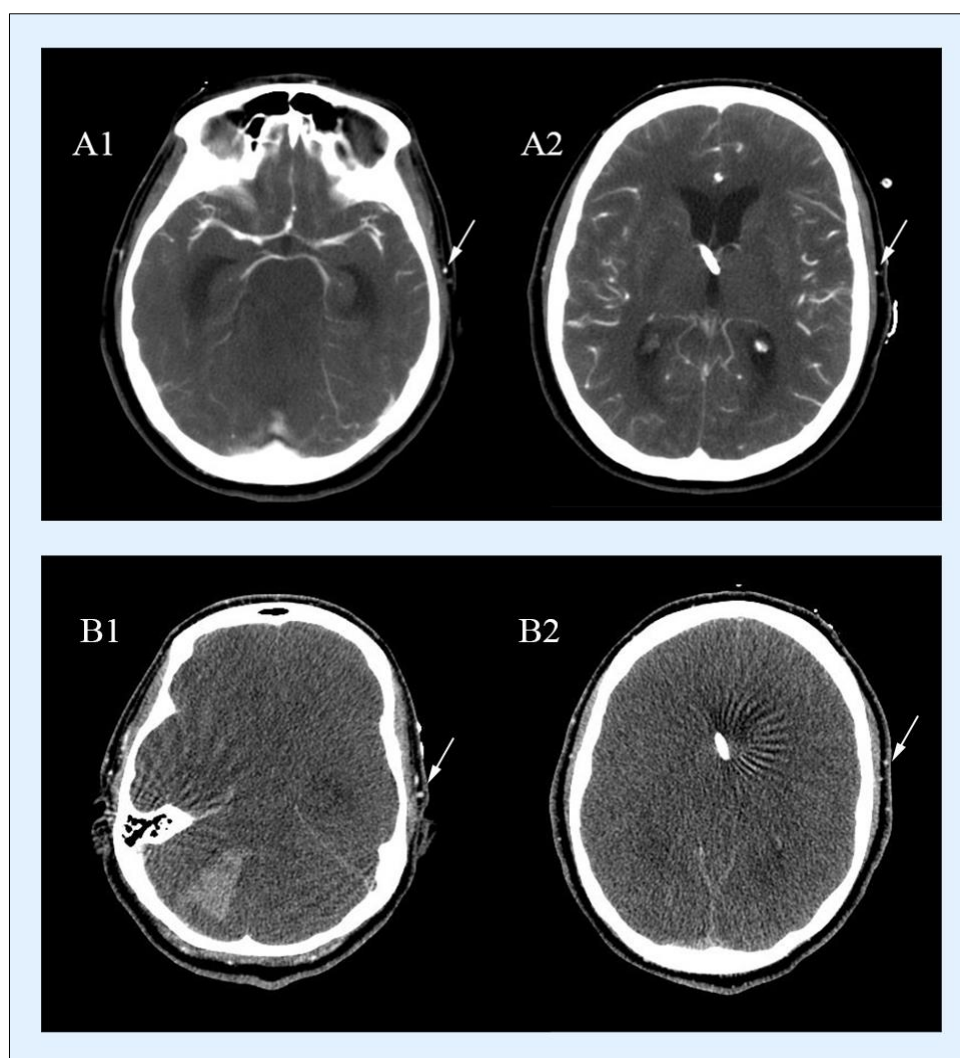


Figura 12. Ejemplo de resultados en la ATC realizada después de una ECN compatible con la ME A. Persistencia de contraste en las arterias del polígono de Willis (A1) y en los segmentos M4 de ambas arterias cerebrales medias y en las venas cerebrales internas (score-4 de 0 puntos) (A2). B. El siguiente estudio realizado en el mismo paciente evidenció paro circulatorio cerebral (B1 y B2). La existencia de contraste en ramas de la arteria carótida externa (flechas) es indicativo de la validez del estudio.

Para ello se valoró la ATC en fase venosa a los 60 segundos tras la inyección de contraste, revisando 4 vasos: ramas corticales de la arteria cerebral media derecha e izquierda (M4) y venas cerebrales internas derecha e izquierda, dando un punto por cada vaso con ausencia de opacificación. Siguiendo este criterio la puntuación de 4 fue compatible con la ausencia de flujo cerebral.

Tras la revisión y reconstrucción de las imágenes, el radiólogo emitió un informe clínico donde finalmente especificaba si la prueba era o no compatible con la ME. Esta conclusión final, independientemente del criterio seguido por el radiólogo, fue la que se tuvo en cuenta para poder certificar legalmente la ME y fue la variable utilizada para considerar la ATC como confirmatoria o no de parada circulatoria cerebral.

4.4.3. Certificación legal de la ME y donación de órganos

Tras completar todos los requisitos legales incluyendo una ECN con prueba instrumental o bien, dos ECNs completas separadas sin prueba instrumental, la muerte fue certificada por tres médicos con cualificación adecuada, siendo uno de ellos siempre un médico especialista en Neurocirugía y otro en Medicina Intensiva.

La hora del fallecimiento fue la hora de finalización de la prueba instrumental de apoyo diagnóstico confirmatoria de ME o, en el caso de no utilizar un test complementario, la hora en la que se finalizó la segunda ECN completa tras el periodo de observación mínimo de 6 horas (o 24 horas en casos de encefalopatía anóxica).

Una vez certificada la ME se informó a la familia del fallecimiento del paciente y se contactó con el equipo de Coordinación de Trasplantes que fue el encargado de valorar al fallecido como posible candidato para la donación de órganos. En los casos en los que no hubo contraindicación médica, se realizó una entrevista con la familia ofreciéndole la posibilidad de la donación. Si la familia consintió, se realizó el mantenimiento clínico del donante en la UCIG-B hasta su traslado a quirófano para la extracción de los órganos. Si por el contrario, la familia no aceptó la donación, bien por el deseo expreso del paciente en vida o por negativa familiar propia, se retiraron todas las medidas de soporte vital y se les entregó el cadáver según el procedimiento hospitalario habitual.

Los motivos de la negativa familiar para la donación, cuando se produjo, no se recogieron en la historia clínica del paciente y por tanto, no fue posible su revisión y análisis posterior.

4.5. Variables analizadas

Se revisaron las características epidemiológicas y clínicas, la sistemática de la ECN, las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico y la donación tras la ME, para determinar los casos con PAEC en el EEG o de flujo sanguíneo cerebral en la ATC, y analizar sus causas y consecuencias.

Las variables analizadas se especifican a continuación:

- Variables epidemiológicas y clínicas

Edad, sexo, lugar de procedencia, fecha y hora de ingreso hospitalario, fecha y hora de ingreso en la UCIG-B, causa de la ME, afectación primaria infratentorial, número y tipo de intervenciones quirúrgicas durante su estancia, incluyendo la craniectomía descompresiva, con fecha y hora de las mismas y episodios de parada cardíaca durante el proceso de diagnóstico de la ME y recuperación o no de la misma.

- Variables relacionadas con el diagnóstico clínico de ME

Fecha y hora de la exploración clínica inicial, reflejos realizados y resultado de los mismos incluyendo los test de atropina y de apnea, fecha y hora de la ECN definitiva, resultado de la ECN definitiva y número total de exploraciones realizadas para alcanzar el diagnóstico de la ME.

- Variables relacionadas con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico

Realización o no de pruebas instrumentales, tipo y número de pruebas realizadas, fecha y hora de las pruebas, técnica empleada, resultado de las mismas referente a la confirmación o no de la ME, criterios diagnósticos utilizados para la interpretación de las pruebas, disponibilidad de médico especialista en Neurofisiología Clínica, revisión a posteriori de los registros EEG con PAEC, patrones de actividad en el EEG y revisión del score-4 en la ATC en los pacientes con persistencia de flujo intracraneal.

- Variables tras la ME

Fecha y hora del fallecimiento por criterios neurológicos, valoración como posible donante de órganos y motivo para su exclusión, realización de la entrevista familiar para la donación y resultado de la misma, fecha y hora de traslado a quirófano para la extracción de órganos.

4.6. Definiciones

Para el propósito del estudio se definieron las siguientes variables:

- ECN inicial:

La primera ECN realizada con intención de alcanzar el diagnóstico de ME, independientemente del resultado final.

- ECN completa:

Cuando todos los pasos de la ECN se completaron incluyendo el test de atropina y el test de apnea y fue compatible con el diagnóstico de ME.

- ECN incompleta:

Cuando la ECN no pudo completarse por imposibilidad para explorar alguno de los reflejos de tronco o por intolerancia al test de apnea.

- ECN definitiva:

La ECN, completa o incompleta, que fue compatible con el diagnóstico de ME.

- ECN no definitiva:

Cuando la ECN no fue compatible con el diagnóstico de ME y fue necesario repetirla por persistencia de alguno de los reflejos de tronco, aumento superior al 10% de la frecuencia basal durante el test de atropina o presencia de respiración espontánea durante el test de apnea.

- ECN adicional:

La segunda ECN completa realizada tras el periodo de observación legalmente establecido en casos de diagnóstico exclusivamente clínico y que fue utilizada para certificar la ME cuando no se emplearon pruebas instrumentales de soporte diagnóstico.

- Periodo de observación legal:

El periodo establecido según la legislación española en casos de diagnóstico exclusivamente clínico. En este supuesto, se recomienda repetir la ECN a las 6 horas si existe lesión destructiva conocida, o a las 24 horas en los casos de encefalopatía anóxica. Cuando se sospecha o existe uso de fármacos o sustancias depresoras del SNC, el periodo de observación debe prolongarse, a criterio médico, de acuerdo a la vida media de los fármacos y a las condiciones clínicas y biológicas generales del paciente.

- Periodo de observación ideal:

Intervalo mínimo de tiempo desde la primera ECN completa que asegure, con certeza absoluta, que ninguna nueva ECN ni ninguna prueba instrumental realizadas después de este periodo, pueda obtener un resultado no confirmatorio de ME.

Dicho periodo de tiempo no se ha establecido de forma objetiva, ya que los periodos de observación actuales son arbitrarios.

- Fecha y hora de la ECN:

Fecha y hora registrada en la última gasometría extraída durante el test de apnea. Cuando el test de apnea no pudo realizarse, se tomó como fecha y hora el momento de la administración de la atropina registrada en la gráfica del paciente o descrita en la historia clínica.

- Fecha y hora de la ME:

Fecha y hora de finalización de la prueba instrumental de apoyo diagnóstico confirmatoria de ME o, en el caso de diagnóstico exclusivamente clínico sin prueba instrumental, la fecha y hora de la ECN adicional.

- Intervalo diagnóstico de ME (IDME):

Tiempo transcurrido, en horas, entre la ECN definitiva y la prueba instrumental confirmatoria de ME. En los casos en los que no se realizó prueba instrumental, el

IDME fue el tiempo entre la primera ECN completa y la ECN adicional, ambas compatibles con la ME.

- Entrevista familiar para la donación:

Entrevista realizada con la familia del paciente tras certificar su fallecimiento, con el objetivo de solicitar el consentimiento para la donación de órganos.

- Negativa familiar para la donación:

Cuando la familia no consintió la donación de órganos durante la entrevista familiar para la donación.

4.7. Análisis estadístico

Para alcanzar los objetivos del estudio de cara a realizar el análisis estadístico, se definieron los siguientes grupos de pacientes:

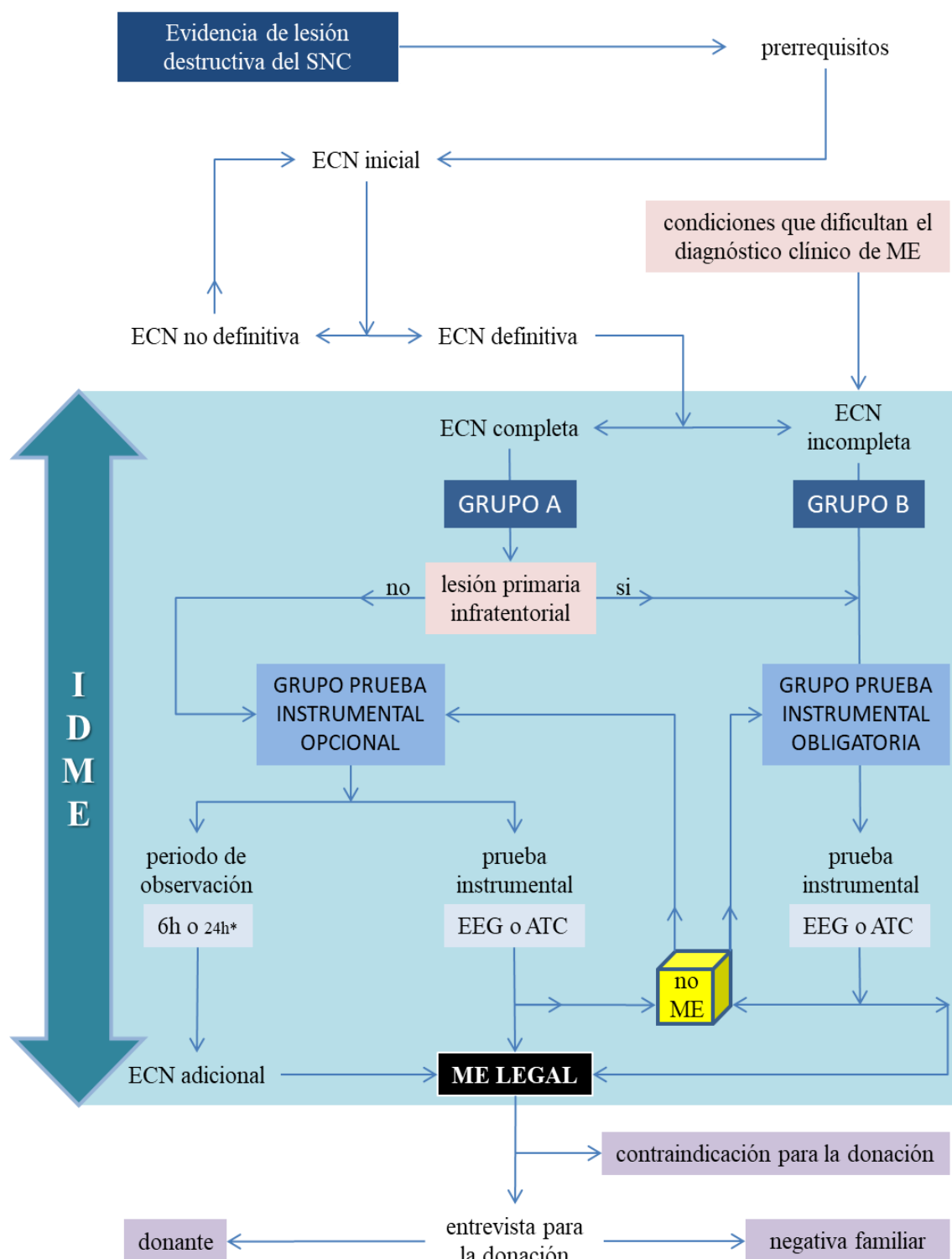
- Según la ECN definitiva:
 - Grupo A: cuando la ECN definitiva fue completa.
 - Grupo B: cuando la ECN definitiva fue incompleta.
- Según el resultado del EEG:
 - EEG confirmatorio de ME: cuando fue informado como IEC por un médico especialista en Neurofisiología Clínica. Son términos equivalentes en el contexto del diagnóstico de ME: “silencio eléctrico”, “EEG isoelectrico” o “EEG plano”.
 - EEG no confirmatorio de ME: cuando fue informado como PAEC por un médico especialista en Neurofisiología Clínica.
- Según el resultado de la ATC:
 - ATC confirmatoria de ME: cuando la ATC fue informada por un médico especialista en Radiología experto en el área de Neurorradiología (o dos radiólogos no expertos en neurorradiología) como compatible con la ME por paro circulatorio cerebral, independientemente de los criterios seguidos.

- ATC no confirmatoria de ME: cuando la ATC fue informada como no compatible con la ME por persistencia de flujo intracraneal, independientemente de los criterios seguidos.
 - Según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica:
 - Neurofisiología 24/7: disponibilidad de un médico especialista de Neurofisiología Clínica de guardia, localizado las 24 horas del día, 7 días a la semana para la realización e interpretación urgente del EEG.
 - Neurofisiología 7/5: disponibilidad limitada a 7 horas por la mañana (de 8:00 a 15:00 horas) de lunes a viernes, excepto festivos.
 - Según el intervalo diagnóstico de muerte encefálica (IDME):
 - $IDME \leq 6$ horas: cuando el IDME fue de 6 horas o menos.
 - $IDME > 6$ horas: cuando el IDME fue $\geq$ de 6 horas y 1 minuto.
 - Según la obligatoriedad legal de utilizar una prueba instrumental:
 - Prueba instrumental obligatoria: en los casos de “*diagnóstico de ME en situaciones especiales*”, según se establece en la legislación actual (anexo I, apartado 6) (1).
 - Prueba instrumental opcional: en casos de “*diagnóstico de ME no complicado*” según se establece en la legislación actual (anexo I, apartado 6) (1).
- Este periodo a su vez se subdivide en:
- Opcional-6h: cuando se permite el diagnóstico exclusivamente clínico, con un periodo de observación recomendado de 6 horas en casos de lesión destructiva cerebral conocida.
 - Opcional-24h: cuando se permite el diagnóstico exclusivamente clínico, pero el periodo de observación recomendado es de 24 horas en casos de encefalopatía anóxica.
- Según el resultado de la entrevista familiar dirigida a solicitar la donación de órganos:
 - Donante: cuando la familia consintió la donación de órganos del fallecido.

- Negativa familiar a la donación: cuando la familia no dio su consentimiento para la donación.

La figura 13 resume todo el proceso metodológico seguido para la certificación legal de la muerte por criterios neurológicos o ME.

Figura 13. Procedimiento para el diagnóstico legal de la ME



Para el estudio de los objetivos primarios se analizaron únicamente los pacientes del grupo A (ECN completa), ya que en esos casos la PAEC en el EEG fue contraria a los hallazgos clínicos. Los pacientes del grupo B fueron excluidos, ya que la ECN fue incompleta, y no existió la certeza de un diagnóstico clínico definitivo de ME.

Para el análisis de los objetivos secundarios se incluyeron todos los sujetos del estudio, tanto del grupo A, como del grupo B.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las variables cualitativas se expresaron como número total de eventos y porcentaje.

La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi² o el test de Fisher. Se verificó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y su comparación se realizó mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, en el caso de variables no paramétricas.

Para el análisis de las variables expresadas en los objetivos (variables dependientes: fallo en completar la ECN inicial; PAEC en el EEG; persistencia de flujo en la ATC; elección de la ATC frente al EEG; elección de un diagnóstico inicial exclusivamente clínico vs. una prueba instrumental para el diagnóstico de la ME; negativa familiar a la donación), se realizó una regresión logística condicional multivariable, ajustada en cada caso, por las potenciales variables de confusión.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo para todos los cálculos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 20.0.

4.8. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su realización (anexo II).

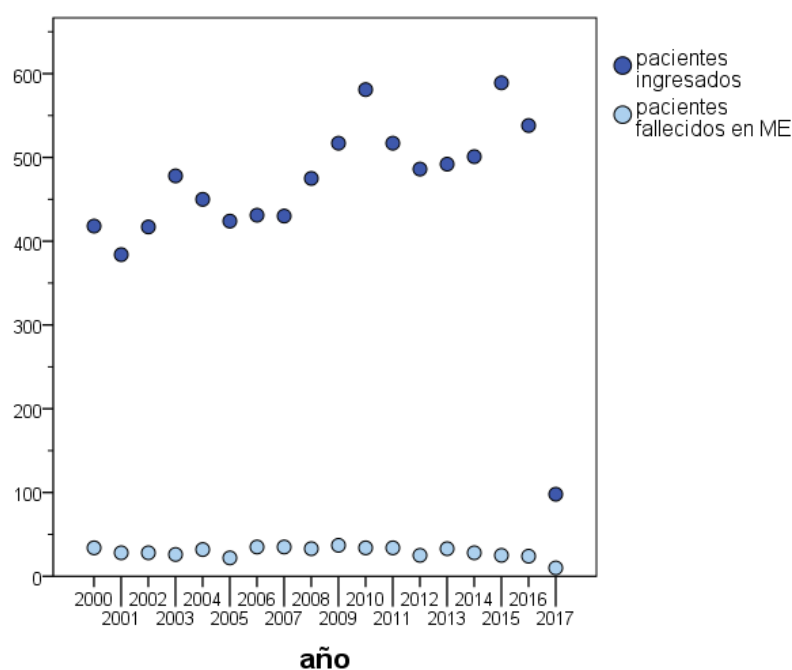
Capítulo 5. Resultados

5.1. Análisis descriptivo de los sujetos del estudio

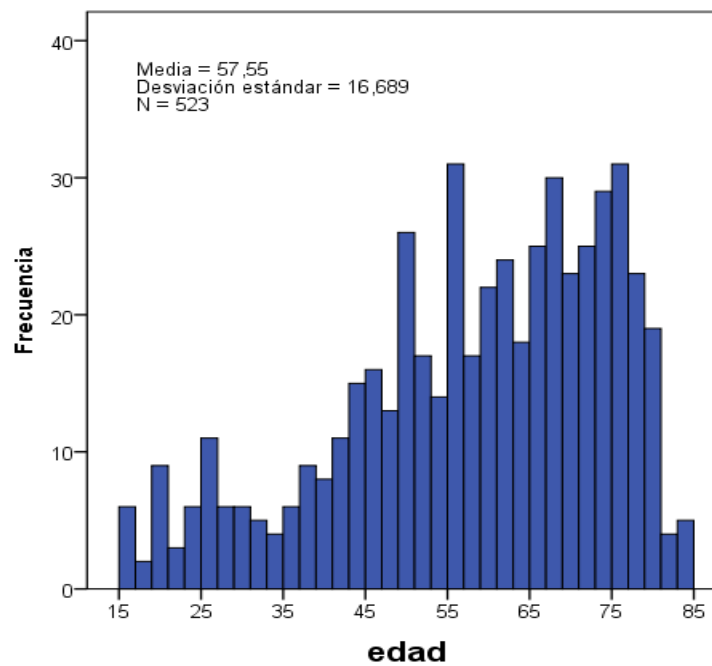
La población de estudio está formada por 523 pacientes que fallecieron tras completar todos los requisitos legales que permitieron certificar la muerte según criterios neurológicos (ME).

Durante el periodo de estudio el número de pacientes que ingresaron en la UCIG-B fue de 8226, lo que supone un porcentaje global de pacientes fallecidos en ME sobre el total de ingresos del 6,3%. La incidencia anual de ME mostró un rango entre el 4,2% (25 de 589) en 2015 y el 10,2% (10 de 98) en los dos primeros meses de 2017 incluidos en el estudio (figura 14).

Figura 14. Incidencia anual de casos de ME en relación al total de ingresos



La media de la edad fue de $57,6 \pm 16,7$ años, con un rango entre 14 y 84 años. En la figura 15 se expresa la distribución de frecuencias según la edad.

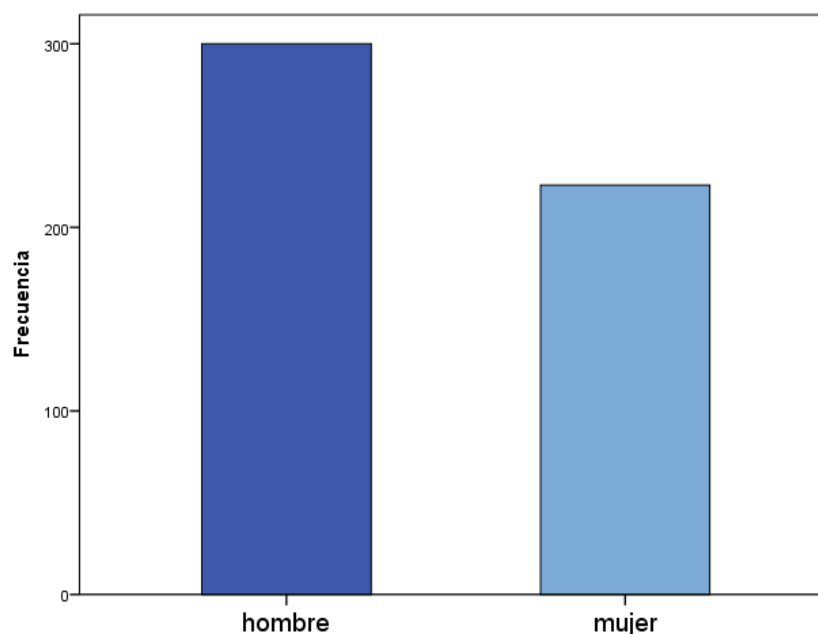
Figura 15. Histograma de frecuencias según la edad

Hubo un incremento en la media de la edad de los pacientes fallecidos en ME a lo largo del periodo de estudio, pasando de $44,4 \pm 18,2$ en el año 2000 a $68 \pm 11,8$ años en 2017 ($p=0,0001$) (figura 16).

Figura 16. Media anual de la edad a lo largo del periodo de estudio

De los 523 pacientes, 300 (57,4%) fueron varones y 223 (42,6%) mujeres (figura 17).

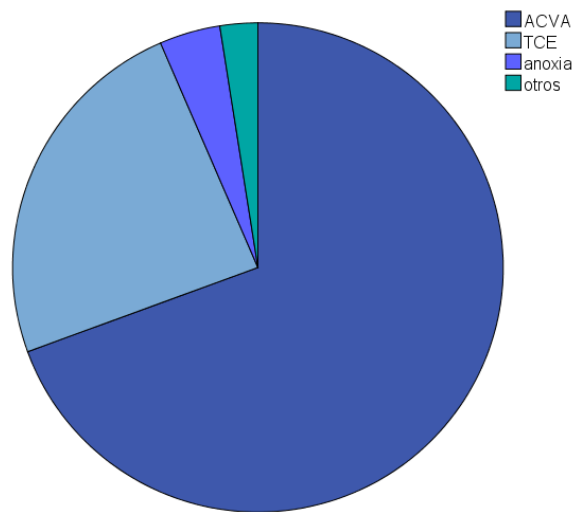
Figura 17. Distribución de pacientes según el sexo



En cuanto al lugar de procedencia de los pacientes, 226 (43,2%) ingresaron desde el área de Urgencias, 125 (23,9%) fueron derivados desde otros hospitales (Sierrallana 14,5%, Laredo 5,5%, Campoo 1,7%, Clínica Mompía 0,6%, hospitales de otras comunidades 1,5%), 95 (18,2%) estaban ya ingresados en otras áreas del hospital antes de ingresar en la UCIG-B (planta de hospitalización 12,4%, quirófano o reanimación 3,1%, neurorradiología 1,7%, otras UCIs 1%) y 77 (14,7%) fueron atendidos por los equipos de asistencia extrahospitalaria de urgencia (061) y trasladados directamente a la UCIG-B.

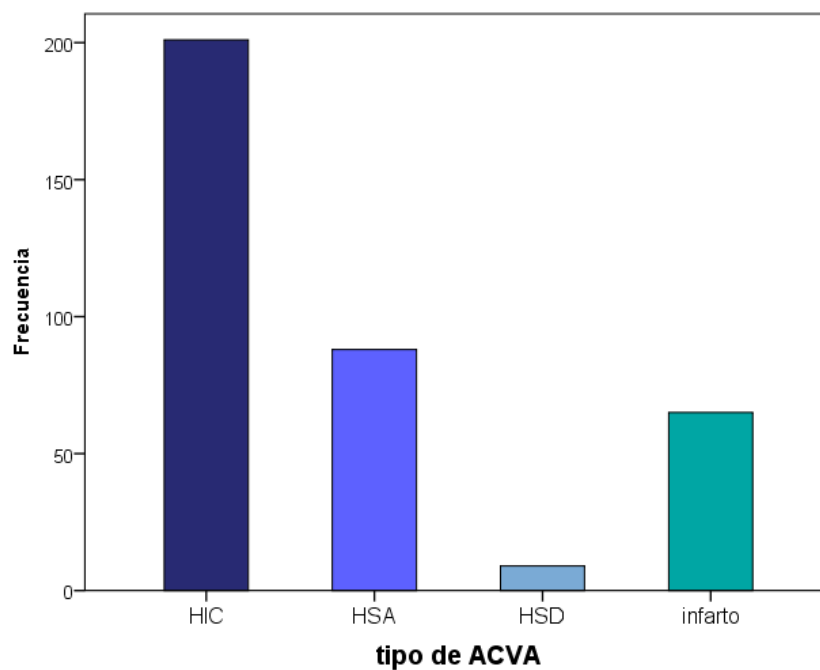
La principal causa de la ME fue el accidente cerebrovascular agudo (ACVA) que ocurrió en 363 (69,4%) pacientes, seguido por el TCE en 126 (24,1%), anoxia cerebral en 21 (4%) y otras causas en 13 (2,5%) pacientes (figura 18).

Figura 18. Causas de la ME



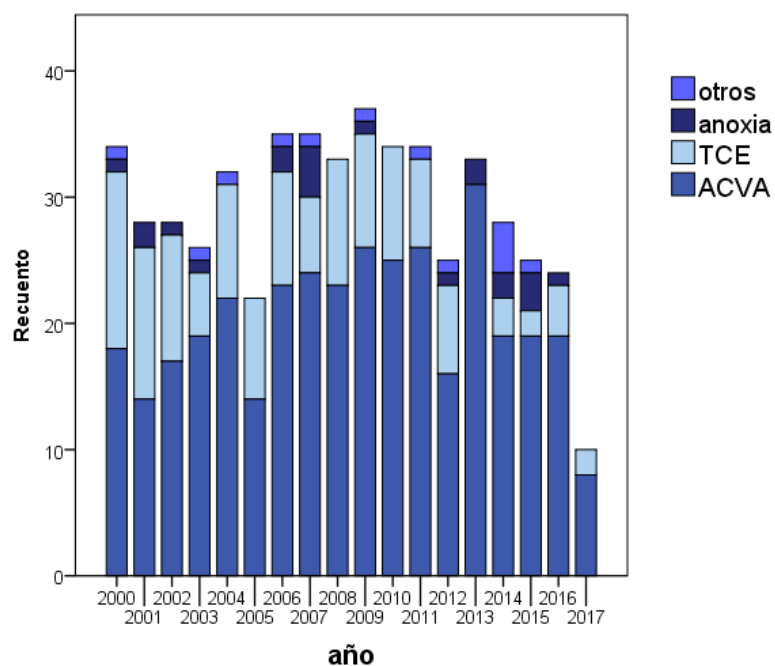
Con respecto al subtipo de ACVA, 65 (17,9%) pacientes presentaron una lesión isquémica frente a 298 (82,1%) con lesión hemorrágica, a su vez divididos en: hemorragia intracerebral (HIC) espontánea 201 (67,5%), HSA en 88 (29,5%) y hematoma subdural (HSD) espontáneo en 9 (3%) pacientes (figura 19).

Figura 19. Etiología de los ACVAs



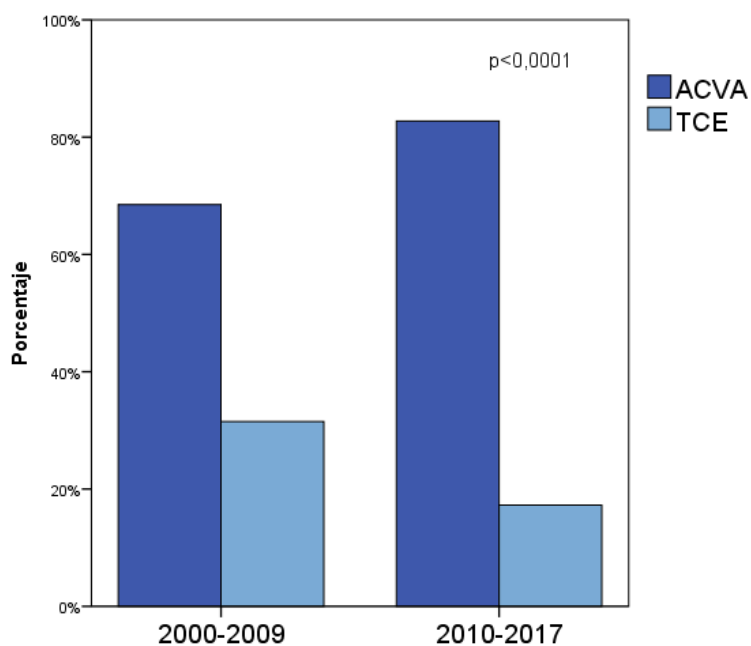
La causa de la ME también varió a lo largo del periodo de estudio, observándose un incremento en los ACVAs y un descenso progresivo en los TCEs, sin evidenciarse modificaciones en los casos de anoxia ni en el resto de causas (figura 20).

Figura 20. Causas de la ME a lo largo del periodo de estudio



En la década de 2000-2009, 220 (64,5%) pacientes ingresaron por ACVA frente a 163 (76,5%) en el segundo periodo (entre 2010-2017). En el caso del TCE ocurrió lo contrario, con un descenso desde 92 (29,7%) pacientes, entre los años 2000-2009, a 34 (16%) en el último periodo de estudio ($p < 0,0001$) (figura 21).

Figura 21. Porcentaje de pacientes con ACVA y TCE según la década del estudio

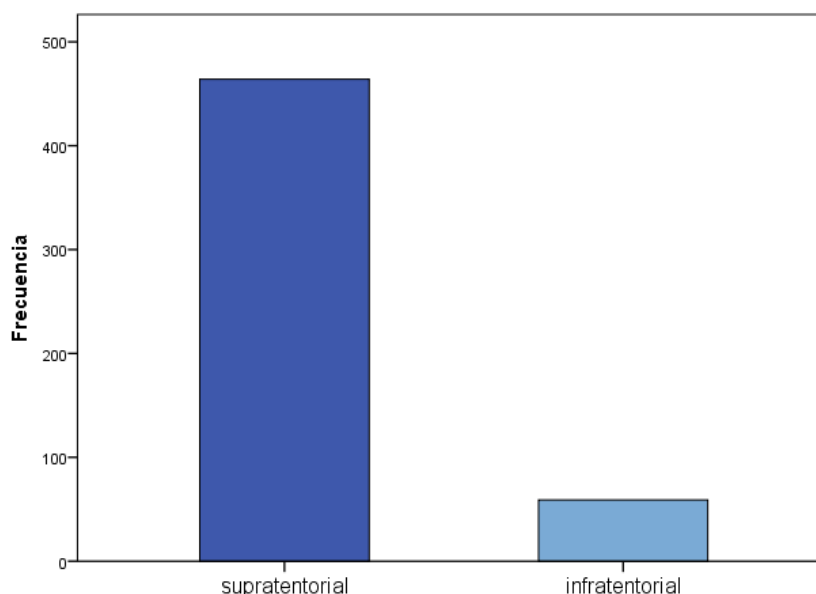


Se realizó un tratamiento quirúrgico de las lesiones en 59 (11,3%) pacientes, y un 94,8% de las cirugías se realizaron en las primeras 48 horas desde el ingreso en la UCIG-B.

La craniectomía descompresiva fue utilizada como medida terapéutica para el control de la PIC en 10 (1,9%) casos.

Respecto a la localización primaria de la lesión cerebral, 464 (88,7%) pacientes presentaron afectación supratentorial y 59 (11,3%) infratentorial (figura 22).

Figura 22. Localización primaria de las lesiones que llevaron a la ME



Quince (2,9%) pacientes sufrieron un episodio de parada cardiaca durante el proceso de confirmación de la ME, ocurriendo antes de la ECN definitiva en 11 (73,4%) casos, durante la prueba de la apnea en 2 (13,3%) y después de la certificación de la ME y previo a la donación de órganos en otros 2 (13,3%) pacientes.

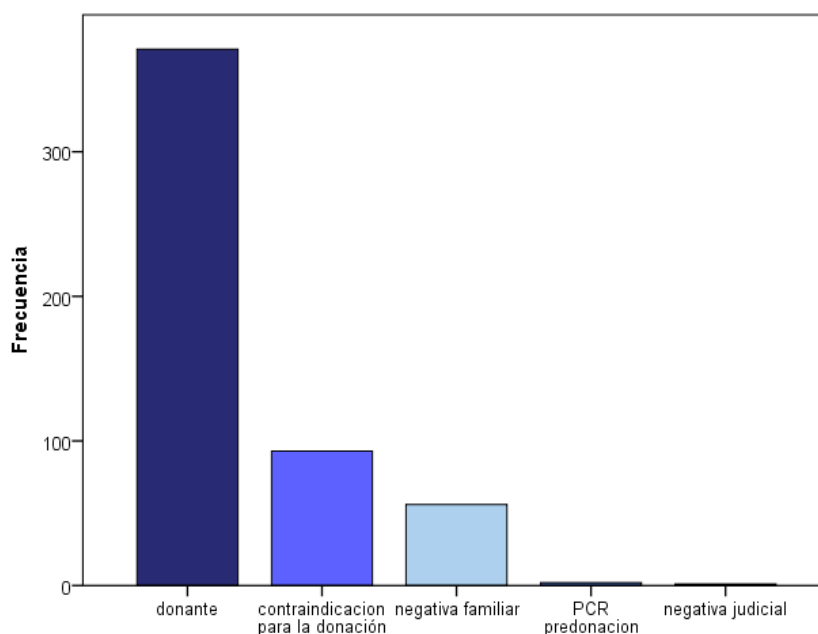
Se practicó reanimación cardiopulmonar avanzada en todos los casos, recuperándose de la parada cardiaca 13 de los 15 pacientes, 11 de los cuales fueron posteriormente donantes.

Una vez confirmada legalmente la ME se informó del fallecimiento a la familia y se les planteó la posibilidad de la donación de órganos a 427 (81,6%) familias. Los restantes 96 (18,4%) fallecidos no fueron candidatos a la donación por contraindicación médica en 93 (96,9%) casos, por parada cardiaca previa a la donación en 2 (2,1%) y por negativa judicial en 1 (1%) (figura 23).

En todos los pacientes que no fueron donantes se retiró la ventilación mecánica y se suspendieron todas las medidas de soporte vital tras el diagnóstico de ME, entregando el cadáver a la familia.

Sobre el total de las 427 entrevistas familiares realizadas solicitando la donación de órganos, 371 (86,9%) familias aceptaron, mientras que se produjo una negativa a la donación en 56 (13,1%) casos.

Figura 23. Situación tras el diagnóstico de ME



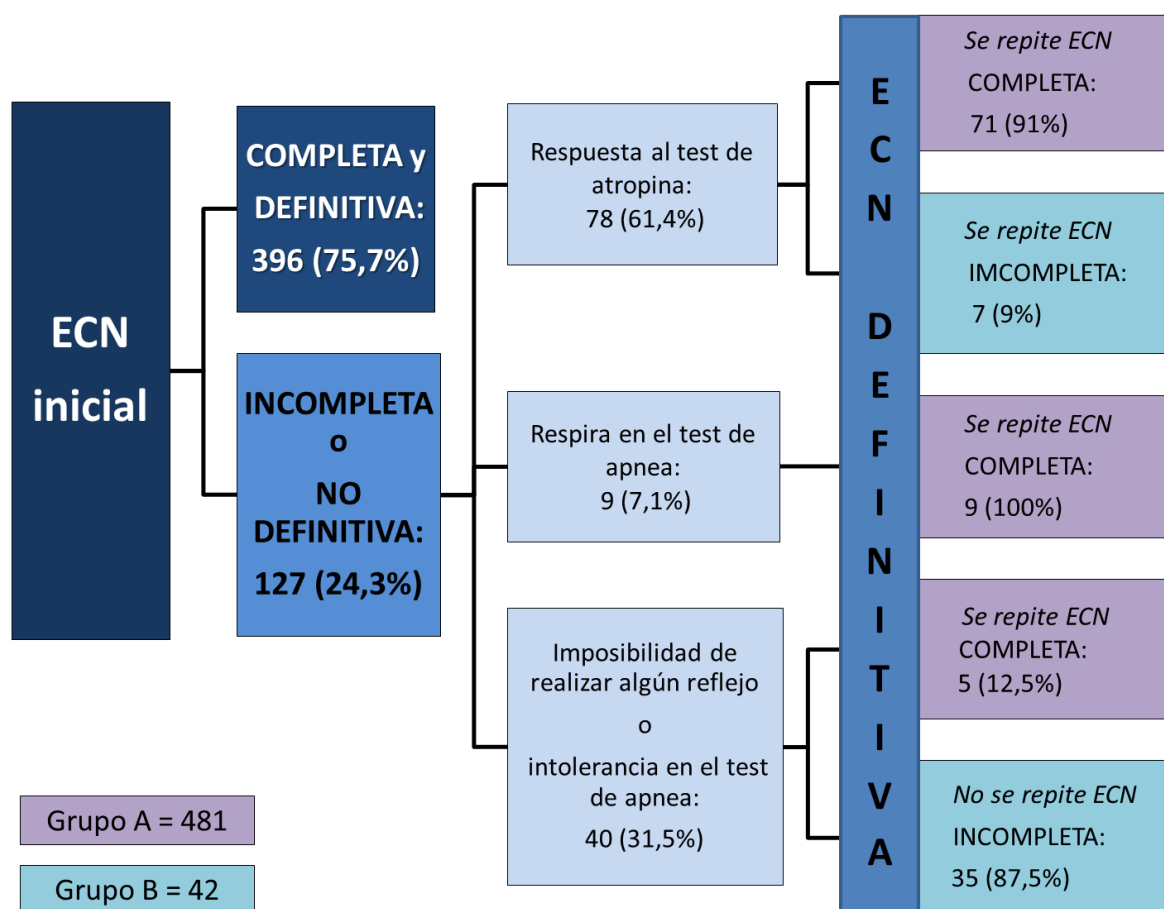
5.2. Análisis de la ECN dirigida al diagnóstico de ME

La mediana de tiempo desde el ingreso del paciente en el hospital y desde su admisión en la UCIG-B, hasta la realización de la ECN inicial dirigida al diagnóstico de ME fue de 45 [19,5-98,6] y de 34,33 [16,9-83,8] horas, respectivamente.

Todos los pacientes cumplieron los prerequisites legales antes de iniciar la ECN.

La figura 24 muestra el diagrama de flujo con el proceso seguido desde la ECN inicial hasta la ECN definitiva.

Figura 24. Resultados de la ECN hasta alcanzar el diagnóstico clínico



La ECN inicial fue definitiva y completa en 396 (75,7%) pacientes, y no lo fue en 127 (24,3%) casos.

Las causas de una ECN inicial no definitiva, que obligó a repetir una segunda ECN, fueron la persistencia de respuesta a la atropina en 78 (61,4%) pacientes y la presencia de respiración espontánea durante la prueba de apnea en 9 (7,1%) casos.

La ECN inicial fue incompleta en 40 (31,5%) pacientes debido a la imposibilidad de realizar alguno de los reflejos o por intolerancia hemodinámica o hipoxia grave durante la prueba de apnea, incluyendo un caso de parada cardíaca durante la misma.

En la tabla 2 se muestran las diferentes variables dependiendo de si la ECN inicial fue incompleta o no definitiva en comparación con los pacientes en los que la ECN fue completa y definitiva.

Tabla 2. Factores asociados con una ECN inicial incompleta o no definitiva

ECN inicial	definitiva y completa	no definitiva o incompleta	p
N	396 (75,7%)	127 (24,3%)	
Sexo (masculino)	218 (55,1%)	82 (64,6%)	0,06
Edad, media±DE	56,9±17,1	59,5±15,1	0,1
Causa del exitus			
▪ ACVA	277 (69,9)	86 (67,7)	0,6
▪ TCE	98 (24,7)	28 (22)	0,5
▪ Anoxia	11(2,8%)	10 (7,9%)	0,01
▪ Otras	10 (2,5)	3 (2,4)	0,9
Lesión infratentorial	37 (9,3%)	22 (17,3%)	0,01
Intervención quirúrgica	46 (11,6)	13 (10,2)	0,6
Intervalo desde ingreso en UCI a ECN inicial (h)			
▪ media±DE	64,6±81	64,3±107,7	
▪ mediana [RIC]	34 [16,9-84,1]	36,5 [16,5-82,9]	0,8
Intervalo desde ECN inicial a diagnóstico legal de ME (h)			
▪ media±DE	5,5±7,9	14,8±13,8	
▪ mediana [RIC]	2 [1,1-6,3]	12,7 [4,4-19,3]	<0,0001
Método diagnóstico de ME			
▪ EEG	337 (85,1)	106 (83,5)	0,6
▪ ATC	43 (10,9)	17 (13,4)	0,4
▪ 2 ECNs > 6h	16 (4)	4 (3,1)	0,8
Neurofisiología 24/7	238 (60,1)	83 (65,4)	0,3
Parada cardiaca	6 (1,5)	9 (7,1)	0,003
Donante	285 (72)	86 (67,7)	0,3
Negativa familiar a la donación (sobre total entrevistas familiares = 427)	43 (13,1)	13 (13,1)	0,9

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

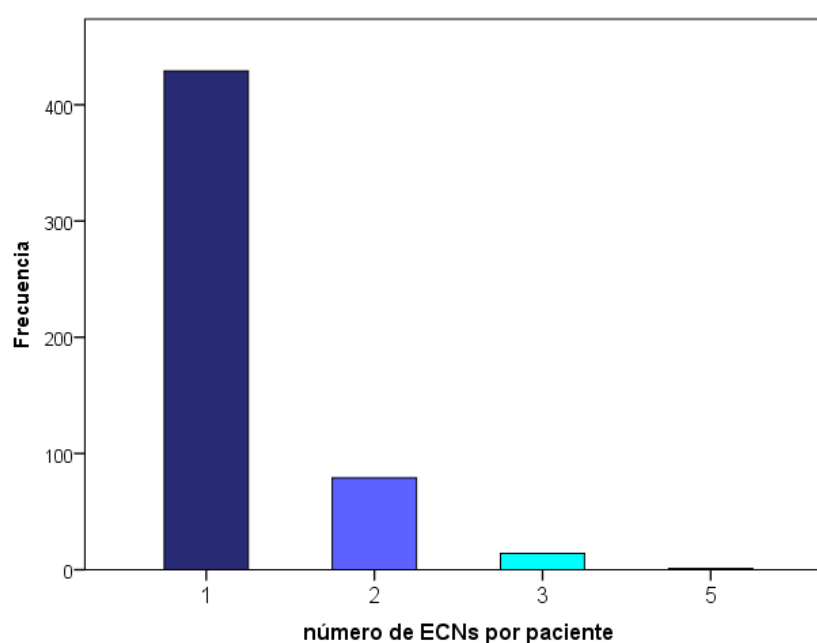
En el modelo de regresión logística, incluyendo las covariables edad, sexo, causa de la muerte y lesión primaria infratentorial, los factores relacionados con una ECN inicial incompleta o no definitiva fueron la encefalopatía anóxica como causa de la muerte y el origen infratentorial de la lesión (tabla 3).

Tabla 3. Variables relacionadas con una ECN inicial incompleta o no definitiva

	Coefficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Encefalopatía anóxica	1,20	3,33	1,37-8,07	0,008
Lesión infratentorial	0,77	2,17	1,22-3,86	0,008

Tras la ECN inicial, fue necesario repetir una segunda exploración en 79 (15,1%) pacientes, hasta 3 veces en 14 (2,7%) y 5 veces en 1 (0,2%) caso, mientras que en 429 (82%) pacientes fue suficiente con una sola ECN (figura 25).

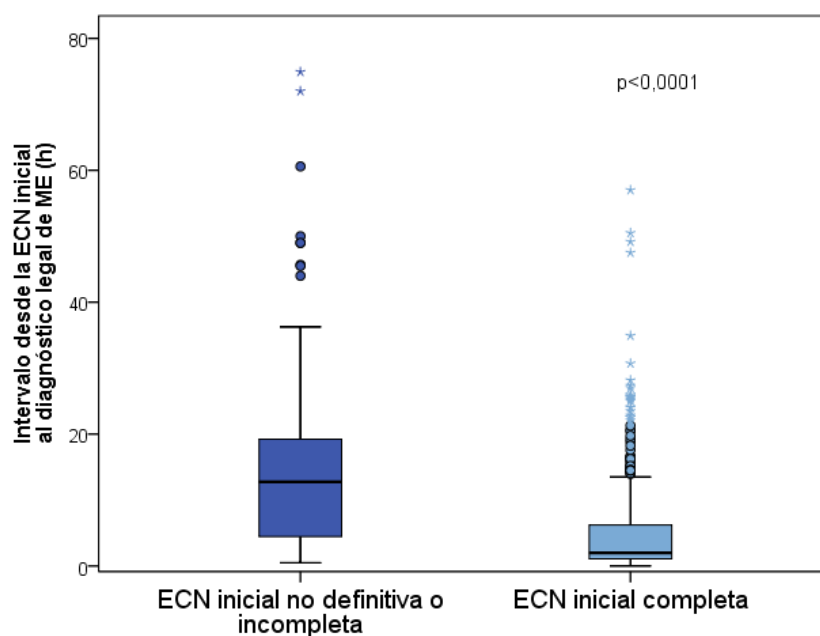
Figura 25. Número de ECNs realizadas por paciente



Todos los pacientes que mantuvieron algún reflejo en la ECN inicial lo perdieron en las siguientes horas.

Cuando la ECN inicial fue no definitiva o incompleta hubo un retraso significativo hasta la certificación de la ME ($p<0,0001$) (figura 26) y un incremento en los episodios de parada cardíaca ocurridos durante el diagnóstico de la muerte ($p=0,003$) (tabla 2).

Figura 26. Intervalo hasta la ME según el resultado de la ECN inicial

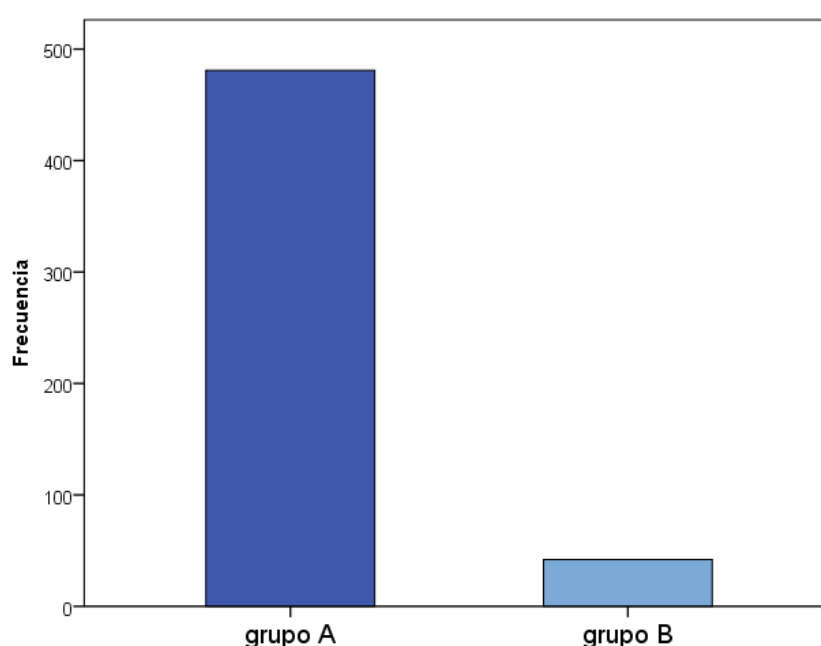


Teniendo en cuenta todo el proceso relacionado con el diagnóstico clínico, la ECN definitiva fue completa en 481 (92%) pacientes, que constituyen el grupo A de nuestro estudio, en los cuales la utilización de pruebas instrumentales de soporte diagnóstico fue opcional, con la excepción de los pacientes con lesión primaria infratentorial.

Por el contrario, en 42 (8%) pacientes, la ECN definitiva fue incompleta y en consecuencia, la utilización de una prueba instrumental de soporte diagnóstico para poder certificar legalmente la ME fue obligatoria en estos pacientes, que forman el grupo B del estudio (figura 24).

La figura 27 muestra la distribución de los pacientes de los grupos A y B.

Figura 27. Distribución de los pacientes según si la ECN definitiva fue completa (grupo A) o incompleta (grupo B)

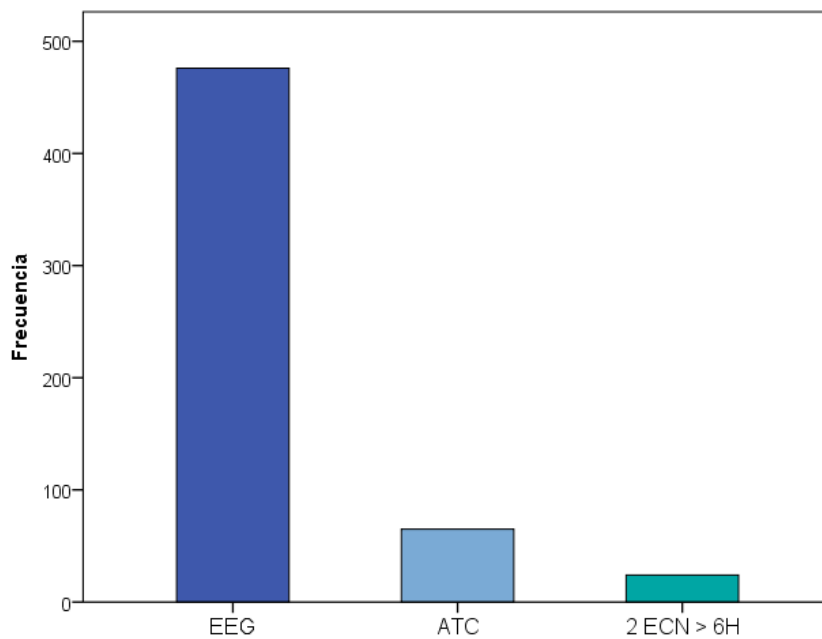


5.3. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico utilizadas para el diagnóstico legal de la ME

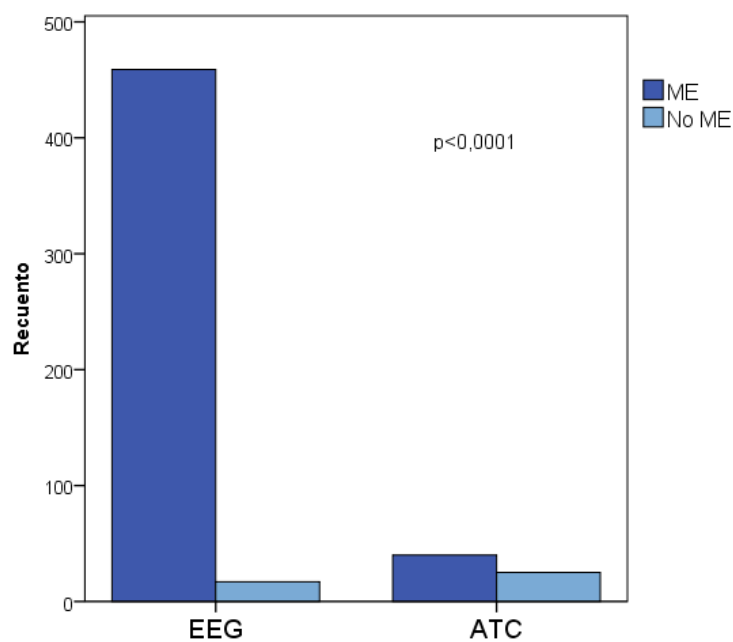
5.3.1. Pruebas instrumentales utilizadas en toda la población de estudio

Durante todo el proceso de certificación de la ME, se optó por un diagnóstico exclusivamente clínico sin prueba instrumental en 24 pacientes, en 20 como primera opción y, en 4 pacientes, tras una prueba instrumental que no confirmó la ME.

Se utilizaron un total de 541 pruebas instrumentales en 523 pacientes, lo que supone 1,03 pruebas instrumentales por paciente. El EEG se realizó en 476 (88%) casos y la ATC en 65 (12%) (figura 28).

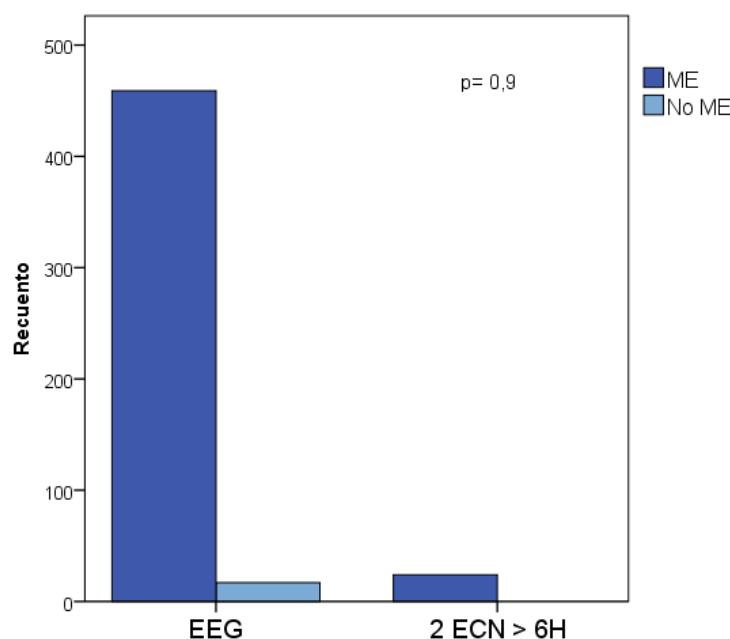
Figura 28. Total de pruebas instrumentales empleadas para certificar la ME

El resultado de todas las pruebas instrumentales realizadas a los 523 pacientes evidenció que 17 de 476 (3,6%) EEGs no confirmaron la ME, frente a 25 de 65 (38,5%) ATCs que fueron informados como persistencia de flujo intracraneal ($p < 0,0001$) (figura 29).

Figura 29. EEG frente a ATC en relación a la confirmación diagnóstica de ME

La utilización de una ECN adicional, repetida tras el periodo de observación, confirmó la ME en todos los casos, mostrando diferencias significativas frente a la ATC ($p < 0,0001$), pero no frente al EEG ($p = 0,9$) (figura 30).

Figura 30. EEG frente a ECN adicional para la confirmación diagnóstica de ME



5.3.2. Pruebas instrumentales utilizadas en el grupo A

Para certificar legalmente la ME se optó, como primera opción, por un diagnóstico exclusivamente clínico mediante una ECN adicional en 20 (4,1%) casos, que fue confirmatorio en todos ellos. En los restantes 461 (95,9%) pacientes se utilizó una prueba instrumental de soporte diagnóstico.

El EEG fue la prueba utilizada como primer test complementario en 408 (84,8%) pacientes. En 2 (0,5%) casos con IEC, fue necesario reevaluar el registro por un segundo especialista en Neurofisiología Clínica antes de confirmar la ME, por presentar dudas debido a la existencia de artefactos en el EEG.

De los 408 pacientes en los que se empleó, el resultado confirmó la ME en 393 (96,3%) frente a 15 (3,7%) pacientes en los que se evidenció PAEC. En los 15 casos en los que no se certificó la ME, se repitió un segundo EEG. De ellos, 13 (86,7%) mostraron IEC, mientras que dos tuvieron PAEC, siendo preciso un tercer EEG en ambos para objetivar silencio eléctrico.

La ATC fue elegida como prueba inicial en 53 (11%) pacientes. El resultado fue confirmatorio de ME en 32 (60,4%), frente a 21 (39,6%) en los que el radiólogo objetivó persistencia de flujo. De estos 21 casos, la confirmación de la ME encefálica se alcanzó mediante un EEG en 13 (62%); en 4 (19%) se certificó la ME mediante una ECN adicional y en los 4 (19%) pacientes restantes se repitió la ATC, que fue confirmatoria en 2 (50%). Los otros 2 (50%) pacientes tuvieron nuevamente persistencia de flujo, optándose por una tercera ATC en 1 caso y por un EEG en el otro, para poder certificar legalmente la ME.

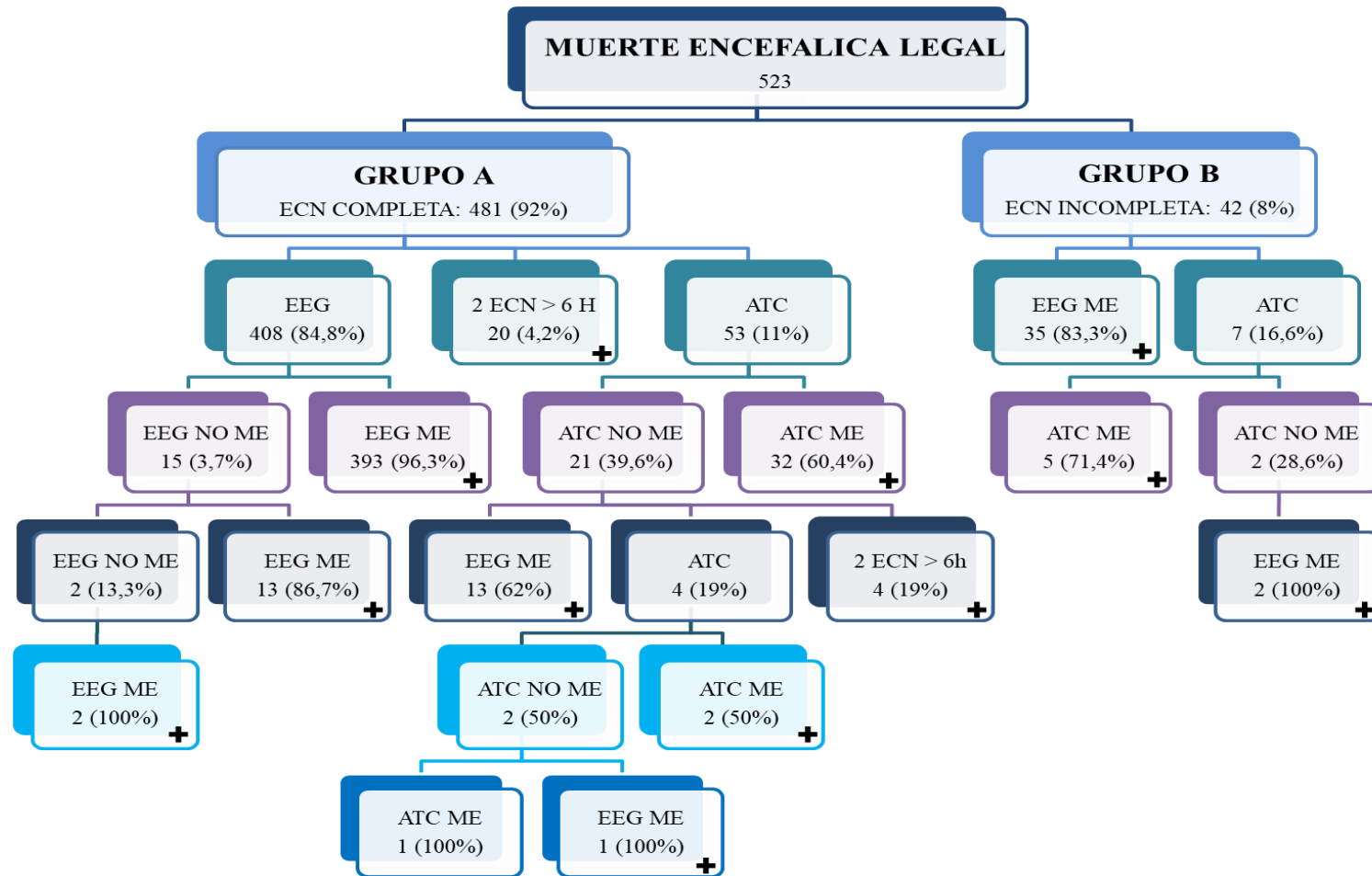
5.3.3. Pruebas instrumentales utilizadas en el grupo B

En los 42 pacientes del grupo B, el EEG fue la prueba preferida en 35 (83,3%) casos, siendo el resultado confirmatorio en todos ellos.

La ATC se realizó como primera prueba instrumental en 7 (16,7%) pacientes, siendo confirmatoria en 5 (71,4%), mientras que en 2 (28,6%) no fue compatible con la ME por mostrar persistencia de flujo. En estos 2 casos, se empleó el EEG como segunda prueba instrumental, y mostró IEC en ambos.

La figura 31 resume todo el proceso empleado para llegar al diagnóstico legal de la ME en la población de estudio.

Figura 31. Procedimiento diagnóstico hasta confirmar legalmente la ME

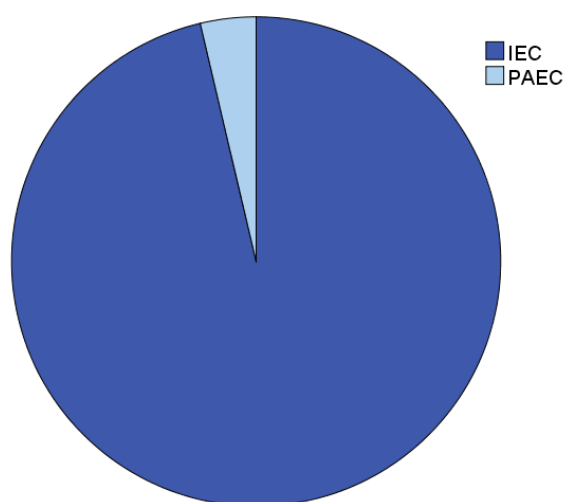


(la cruz negra dentro de los recuadros hace referencia a que la prueba realizada en ese grupo de pacientes confirmó la ME)

5.4. Análisis de los pacientes del grupo A con PAEC en el EEG

Durante el periodo de estudio, 15 pacientes mostraron PAEC en el EEG sobre un total de 408 casos donde el EEG fue la primera prueba instrumental elegida después de una ECN inicial completa, lo que supone un 3,67% (figura 32).

Figura 32. Porcentaje de pacientes con PAEC en el EEG



De entre los 15 pacientes con EEG no confirmatorio de ME, hubo 10 (66,7%) varones y 5 (33,3%) mujeres, con una media de edad de $53,6 \pm 17,9$ años.

Las causas del fallecimiento fueron: HIC espontánea (n = 6; 40%), infarto cerebral (n = 5; 33,3%), HSA (n = 3; 20%) y TCE (n = 1; 6,7%).

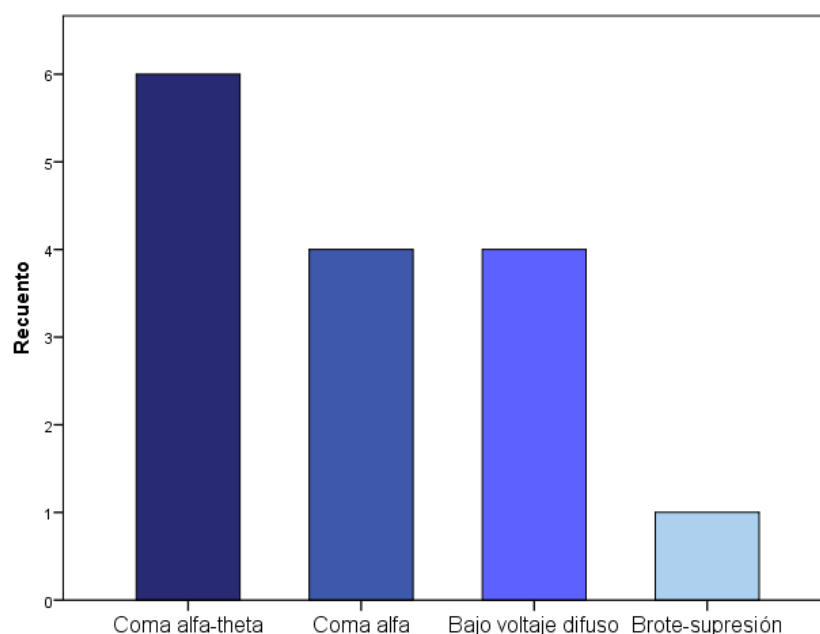
El origen de la lesión cerebral fue primariamente infratentorial en 11 (73,3%) pacientes y supratentorial en 4 (26,7%). Teniendo en cuenta el total de pacientes del grupo A, el porcentaje de PAEC en el EEG fue del 1,1% (4/367) de los casos con afectación supratentorial y el 26,8% (11/41) cuando la lesión fue primariamente infratentorial ($p < 0,0001$).

No se practicó cirugía craneal en ninguno de estos 15 casos y un paciente sufrió una parada cardíaca durante la ECN, que recuperó tras la reanimación cardiopulmonar avanzada.

La mediana de tiempo transcurrido desde la ECN definitiva completa hasta la realización del EEG fue de 2 [0,6-3,3] horas, mientras que la mediana del IDME, en este grupo de 15 pacientes, fue de 25,65 [20,5-47,5] horas (media de $30,3 \pm 13,7$ con un rango de 14,2-57 horas).

El patrón electroencefalográfico predominante fue el coma alfa-theta en 6 (40%) pacientes, seguido por el coma alfa en 4 (26,7%), bajo voltaje difuso en 4 (26,7%) y brote-supresión en 1 (6,6%) caso (figura 33).

Figura 33. Patrones no confirmatorios de ME en el EEG



Entre los 4 pacientes con PAEC y lesión supratentorial, hubo 2 que tuvieron un patrón de bajo voltaje difuso y dos casos con evidencia de coma alfa y alfa-theta. Sin embargo, en los 11 pacientes con lesión primaria infratentorial, predominó el patrón alfa y alfa-theta sobre los otros dos patrones ($p=0,05$).

La mediana del IDME fue de 25,7 [24,6-49,5] horas en los 10 pacientes con coma alfa o alfa-theta y de 20,5 [15,4-35,4] horas en los 5 que presentaron un patrón en el EEG de bajo voltaje difuso o brote-supresión ($p=0,01$).

La tabla 4 muestra las características de los pacientes con PAEC.

Tabla 4. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con PAEC en el EEG

<i>N</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Motivo de ingreso</i>	<i>Neuroimagen</i>	<i>Lesión infratentorial</i>	<i>ECN a 1º EEG (h)</i>	<i>IDME (h)</i>	<i>Patrón EEG</i>
1	F	35	TCE	Daño axonal difuso	No	1	20,5	Bajo voltaje difuso
2	F	65	ACVA	HSA espontánea	No	0,5	16,5	Bajo voltaje difuso
3	M	55	ACVA	Infarto cerebeloso bilateral	Si	3	47,5	Bajo voltaje difuso
4	M	51	ACVA	Trombosis basilar	Si	1,2	23,2	Bajo voltaje difuso
5	M	38	ACVA	Hematoma troncoencefálico	Si	10,7	14,2	Brote-supresión
6	M	59	ACVA	HSA espontánea	No	0,5	20	Coma alfa
7	M	69	ACVA	Hematoma cerebeloso izdo	Si	2	22,5	Coma alfa
8	F	25	ACVA	Hematoma vermix cerebeloso	Si	3,3	25,7	Coma alfa
9	M	65	ACVA	Trombosis basilar	Si	2,7	49,2	Coma alfa
10	M	20	ACVA	Hematoma frontal dcho	No	0,5	30,7	Coma alfa-theta
11	F	79	ACVA	Trombosis basilar	Si	9	57	Coma alfa-theta
12	M	55	ACVA	Hematoma cerebeloso izdo	Si	0,7	25,2	Coma alfa-theta
13	F	69	ACVA	Hematoma cerebeloso dcho	Si	3,5	50,5	Coma alfa-theta
14	M	44	ACVA	Trombosis basilar	Si	3,1	25,7	Coma alfa-theta
15	M	75	ACVA	Hematoma cerebeloso bilateral	Si	0,6	25,6	Coma alfa-theta

F: femenino; h: horas; M: masculino.

La tabla 5 muestra las características de los pacientes del grupo A con IEC en el EEG frente a aquellos en los que se mantuvo PAEC.

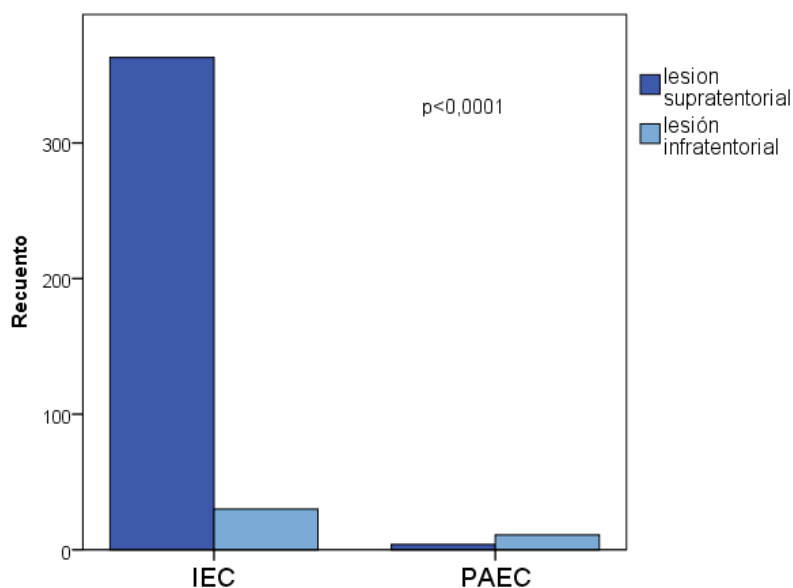
Tabla 5. Características de los pacientes del grupo A en los que se eligió el EEG como primera prueba instrumental

	EEG con IEC	EEG con PAEC	p
N	393 (96,3%)	15 (3,7%)	
Sexo (masculino)	222 (56,5)	10 (66,7)	0,4
Edad, media±DE	58±16,7	53,6±17,9	0,3
Causa del exitus			
▪ ACVA	274 (69,7)	14 (93,3)	0,07
▪ TCE	98 (24,9)	1 (6,7)	0,1
▪ Anoxia	13 (3,3)	0 (0,0)	0,9
▪ Otras	2 (2)	0 (0,0)	0,9
Lesión infratentorial	30 (7,6)	11 (73,3)	<0,0001
Intervención quirúrgica	45 (11,5%)	0 (0,0)	0,4
Intervalo desde ECN completa a 1º EEG (h)			
▪ media±DE	3,5±4,7	2,8±3	
▪ mediana [RIC]	1,6 [1-3,5]	2 [0,6-3,3]	0,6
IDME (h),			
▪ media±DE	3,6±4,8	30,3±13,7	
▪ mediana [RIC]	1,6 [1,0-3,5]	25,6 [20,5-47,5]	<0,0001
Neurofisiología 24/7	262 (66,7)	12 (80)	0,4
Parada cardiaca	5 (1,3)	1 (6,7)	0,2
Donante	283 (72)	12 (80,0)	0,7
Negativa familiar a la donación (sobre total entrevistas familiares = 339)	43 (13,2)	1 (7,7)	0,9

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

Se encontraron diferencias significativas en el origen primario infratentorial de la lesión, con 11 (73,3%) pacientes cuando el EEG no confirmó la ME frente a 30 (7,6%) con IEC ($p < 0,0001$) (figura 34).

Figura 34. Relación entre la PAEC en el EEG y lesión primaria infratentorial



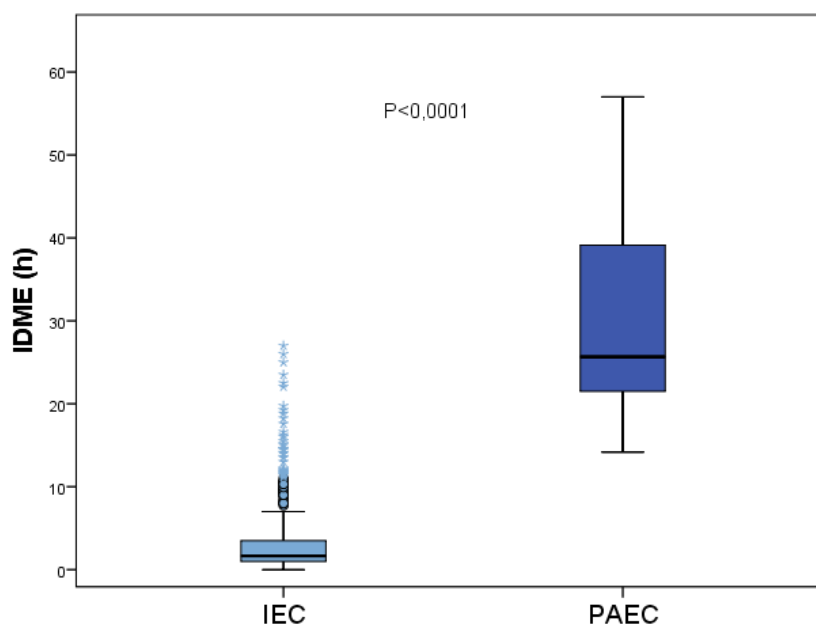
En el análisis, mediante un modelo de regresión logística binario, de los factores relacionados con la PAEC en el EEG (incluyendo las variables: sexo, edad, lesión infratentorial y ACVA como causa de la ME), el origen infratentorial y una edad menor de 50 años, fueron los factores asociados con un EEG no confirmatorio de ME (tabla 6).

Tabla 6. Variables relacionadas con la PAEC en el EEG

	Coefficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Edad < 50	1,59	4,9	1,2-20,18	0,03
Lesión infratentorial	3,56	35,2	7,9-156,2	<0,0001

En cuanto al IDME, la PAEC en el EEG prolongó de forma muy importante el tiempo hasta el diagnóstico legal de la ME con una mediana de 25,6 [20,5-47,5] horas frente a 1,6 [1,0-3,5] horas cuando el EEG fue compatible con la ME ($p<0,0001$) (figura 35).

Figura 35. Distribución del IDME según el resultado del EEG



En los 15 casos en los que hubo PAEC en el primer EEG, se optó por solicitar un segundo EEG, que fue confirmatorio de ME en 13 (86,7%) pacientes, siendo la mediana del IDME en este grupo de 25,3 [20,3-28,2] horas.

En los otros 2 (13,3%) pacientes, se mantuvo el mismo patrón electroencefalográfico que en el registro previo; bajo voltaje difuso y coma alfa-theta. En ambos casos, un tercer EEG finalmente evidenció IEC compatible con la ME, con un IDME de 47,5 y 57 horas, respectivamente.

El número de donantes y las negativas familiares a la donación fueron similares independientemente del resultado del EEG.

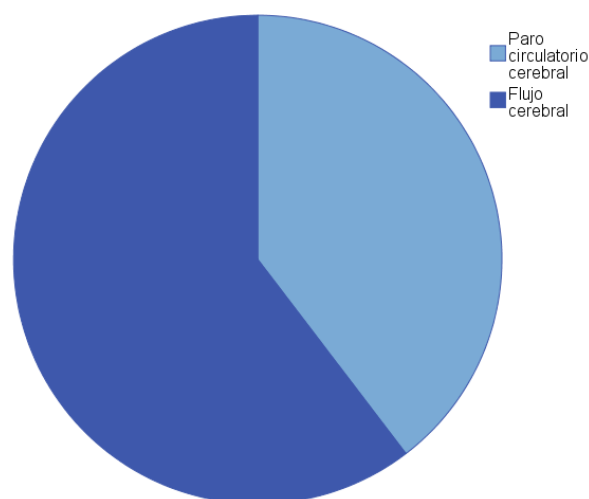
5.5. Análisis de los pacientes del grupo A con persistencia de flujo en la ATC

5.5.1. Resultados de la ATC para el diagnóstico de ME

- Según el criterio descrito en el informe radiológico de la ATC

La ATC fue elegida como primera prueba diagnóstica en 53 (11%) pacientes del grupo A, siendo confirmatoria de ME, por evidencia de paro circulatorio en 32 (60,4%) pacientes, y no compatible con la ME en 21 (39,6%) casos (figura 36).

Figura 36. Porcentaje de pacientes con ATC compatible con la ME

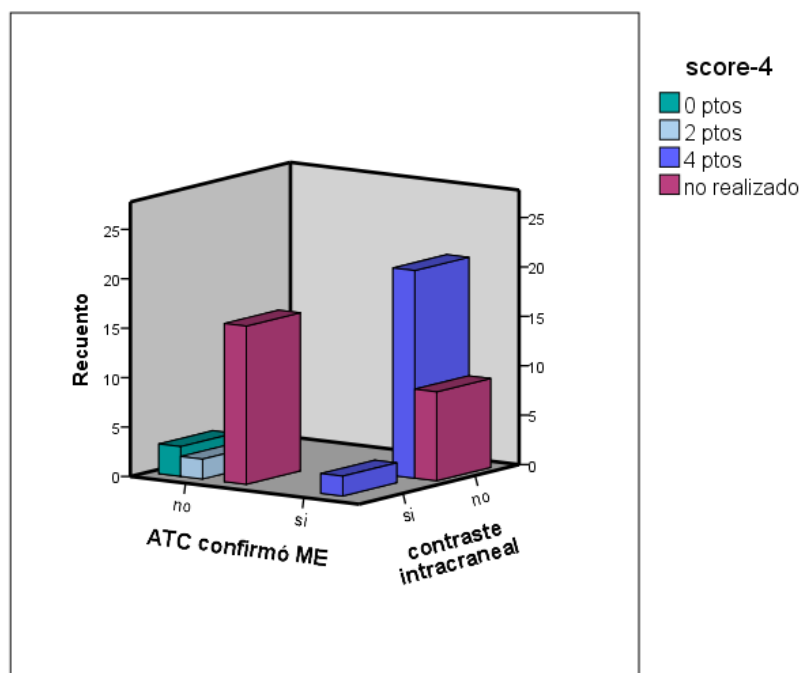


La primera ATC dirigida al diagnóstico de ME, incluyó un estudio de perfusión cerebral en 12 (22,6%) casos. Los criterios utilizados por el radiólogo para certificar el paro circulatorio fueron la ausencia total de contraste intracraneal en 30 (93,7%) pacientes (en 9 no se especificó el score-4), mientras que en 2 (6,3%), a pesar de existir contraste residual en arterias proximales del polígono de Willis, la prueba se informó como compatible con ME al obtener 4 puntos en el score-4.

De los 21 pacientes en los que la ATC no fue compatible con la ME, en 5 (23,8%) pacientes se utilizó el score-4, obteniendo una puntuación de 0 a 3 y por tanto, demostrando persistencia de contraste en las ramas corticales de la arteria cerebral media (M4) y/o en las venas cerebrales internas. En los restantes 16 (76,2%) casos,

todos ellos anteriores al año 2012, se objetivó persistencia contraste intracraneal, pero no se utilizó el score-4 (figura 37).

Figura 37. Criterios radiológicos utilizados en la ATC para confirmar la ME



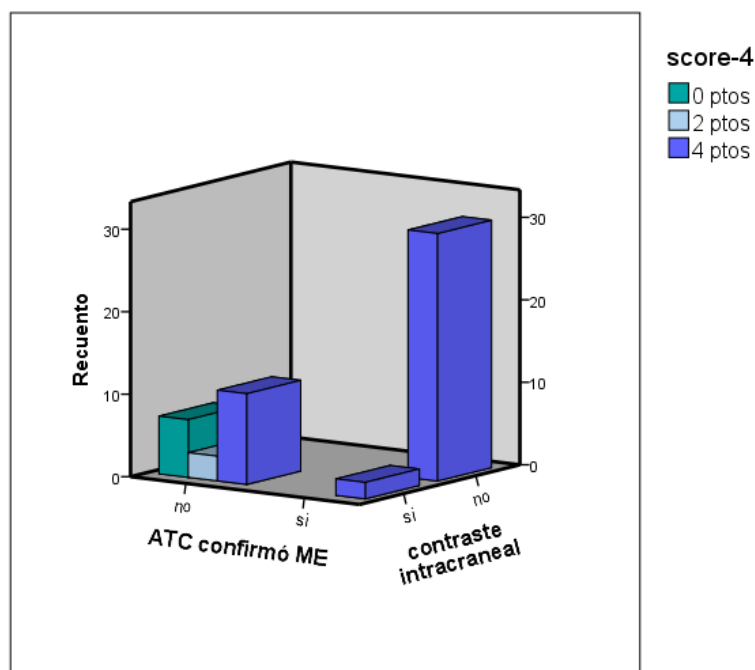
- Según el criterio score-4 revisado de forma retrospectiva

Para el propósito de nuestro estudio, las imágenes de la ATC de los 16 pacientes que fue informada como persistencia de flujo cerebral, pero que no se les realizó en su momento el score-4, se revisaron retrospectivamente por un neurroradiólogo experto.

Tras el análisis de las imágenes, se puntuó de 0 a 4 según dicho score, de forma que 11 de los 16 pacientes (68,7%) tuvieron una puntuación de 4, y por lo tanto compatible con la parada circulatoria cerebral a pesar de persistir contraste residual en las ramas principales del polígono de Willis. Los otros 5 (31,3%), tuvieron puntuaciones de 0 y 2 en cuatro y un caso, respectivamente (figura 38).

Esto implica que si se hubiera aplicado el score-4 a las 53 ATCs realizadas como primera prueba instrumental de soporte diagnóstico en los pacientes del grupo A, los casos compatibles con paro circulatorio y por tanto con la ME, habrían aumentado de 32 (60,4%) a 43 (81,1%) ($p < 0,0001$).

Figura 38. Resultados de la ATC tras la revisión retrospectiva si se hubiese aplicado el score-4 para confirmar la ME



5.5.2. Características de los pacientes con una ATC no confirmatoria de ME

En el grupo de 21 pacientes con ATC no confirmatoria de ME, hubo 11 (52,4%) varones y 10 (47,6%) mujeres, con una media de edad de $53,3 \pm 12,1$ años. La causa del fallecimiento fue: ACVA en 17 (81%) pacientes, TCE en 2 (9,5%) y otras causas en 2 (9,5%). El origen de la lesión cerebral fue primariamente infratentorial en 7 (33,3%) pacientes y supratentorial en 14 (66,7%). Se practicó algún tipo de cirugía craneal a 6 (28,6%) pacientes, con sólo una craniectomía descompresiva.

La mediana de tiempo transcurrido desde la ECN definitiva completa hasta la realización de la ATC fue de 2 [1,3-3,8] horas, mientras que la mediana del IDME en este grupo fue de 16,5 [10,9-24] horas (media de $17,5 \pm 9$ con un rango de 4,7-34,9 horas).

La tabla 7 muestra las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en los que la primera ATC no fue confirmatoria de paro circulatorio cerebral.

Tabla 7. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con persistencia de flujo cerebral en la ATC

<i>N</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Motivo de ingreso</i>	<i>Neuroimagen</i>	<i>Lesión infratentorial</i>	<i>ECN a ATC(h)</i>	<i>IDME (h)</i>	<i>Score-4 informado</i>	<i>Score-4 revisado</i>	<i>ME score-4 revisado</i>
1	M	63	meningitis	Edema cerebral masivo	no	2	25,5	0	0	no
2	M	49	ACVA	Hematoma cerebeloso dcho	si	0,5	16,5	0	0	no
3	M	41	ACVA	Hematoma cerebeloso dcho	si	5,5	24	0	0	no
4	F	44	ACVA	Hematoma frontal izdo	no	0,8	8,9	2	2	no
5	M	58	ACVA	Hematoma Fr-T-P izdo	no	0,5	13,9	2	2	no
6	F	42	ACVA	Hematoma cerebeloso dcho	si	9,9	34,9	No	0	no
7	F	60	ACVA	Hematoma cerebeloso izdo	si	1,7	18	No	0	no
8	F	60	ACVA	HSA masiva	no	1,5	10,7	No	0	no
9	M	71	ACVA	Trombosis basilar	si	3,6	24,1	No	0	no
10	F	66	ACVA	Hematoma vermix cerebeloso	si	2,5	18,8	No	2	no
11	F	46	ACVA	HSA + hematoma frontal izdo	no	14,8	21,2	No	4	si
12	F	48	ACVA	Hematoma parietal izdo	no	1	16,5	No	4	si
13	M	50	ACVA	HSA + hematoma Fr-T izdo	no	0,6	6	No	4	si
14	M	63	ACVA	Hematoma ggbb izdos	no	3,5	27,3	No	4	si
15	F	61	ACVA	Hematoma ggbb dchos	no	4	26	No	4	si
16	M	68	ACVA	Infarto maligno hemisférico dcho	no	2	6	No	4	si
17	M	68	ACVA	Infarto cerebeloso bilateral	si	2,8	22,8	No	4	si
18	F	40	ACVA	HSA + hematoma temporal izdo	no	2	4,7	No	4	si
19	M	51	TCE	Contusiones múltiples Fr y O	no	1,5	15,5	No	4	si
20	M	53	TCE	Contusiones biparietales + HSA	no	1,7	15,1	No	4	si
21	F	23	neoplasia	tumor diencefálico + HSA	no	6,6	11,1	No	4	si

F: femenino; Fr: frontal; ggbb: ganglios basales; h: horas; M: masculino; O: occipital; P: parietal; T: temporal.

En la tabla 8 se describen las características de los pacientes con paro circulatorio cerebral frente a los que la ATC fue informada como persistencia de flujo.

Tabla 8. Características generales de los pacientes diagnosticados mediante una ECN completa y ATC como primera prueba instrumental.

	ATC sin flujo	ATC con flujo	p
N	32 (60,4)	21 (39,6)	
Sexo (masculino)	18 (56,3)	11 (52,4)	0,7
Edad, media±DE	53,6±18,3	53,3±12,1	0,9
Causa del exitus			
▪ ACVA	21 (62,5)	17 (81)	0,2
▪ TCE	10 (31,3)	2 (9,5)	0,1
▪ Anoxia	1 (3,1)	0 (0,0)	0,9
▪ Otras	1 (3,1)	2 (9,5)	0,5
Lesión infratentorial	2 (6,3)	7 (33,3)	0,02
Intervención quirúrgica / craniectomía descompresiva	5 (15,6) 0 (0,0)	6 (28,6) 1(4,8)	0,3 0,4
Intervalo desde la ECN completa a 1ª ATC (h)			
▪ media±DE	2,6±2,6	3,3±3,5	
▪ mediana [RIC]	2 [1-3,5]	2 [1,3-3,8]	0,7
IDME (h),			
▪ media±DE	2,7±2,4	17,5±8	
▪ mediana [RIC]	2 [1-3,5]	16,5 [10,9-24,0]	<0,0001
Neurofisiología 24/7	7 (21,9)	3 (14,3)	0,7
Parada cardiaca	1 (4,8)	2 (6,3)	0,9
Donante	25 (78,1)	14 (66,7)	0,3
Negativa familiar a la donación (sobre total entrevistas familiares = 46)	2 (7,4)	5 (26,3)	0,1

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

Al igual que con el uso del EEG como prueba instrumental, cuando se empleó la ATC también existieron diferencias significativas en el IDME (figura 39) y en el origen primariamente infratentorial de la lesión que causó la ME (figura 40).

Figura 39. Distribución del IDME entre pacientes con y sin flujo en la ATC.

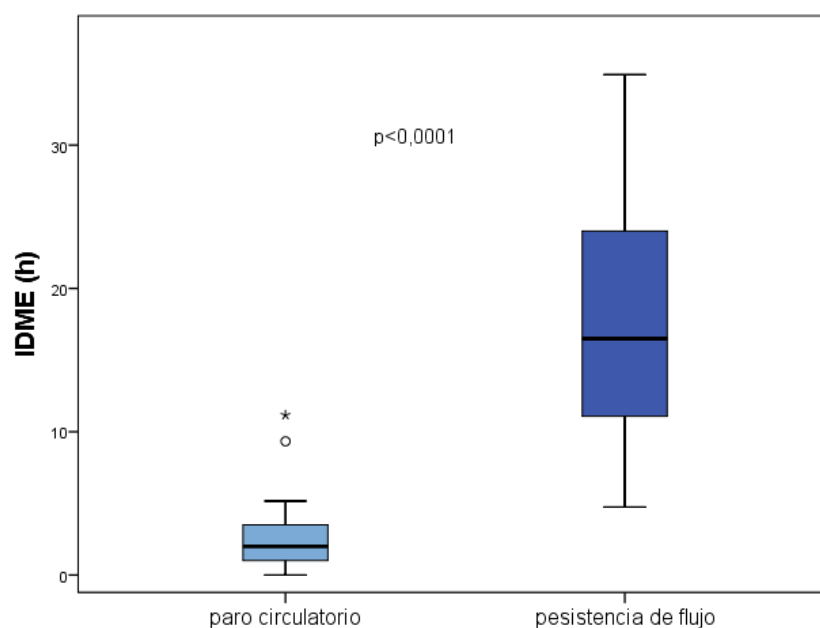
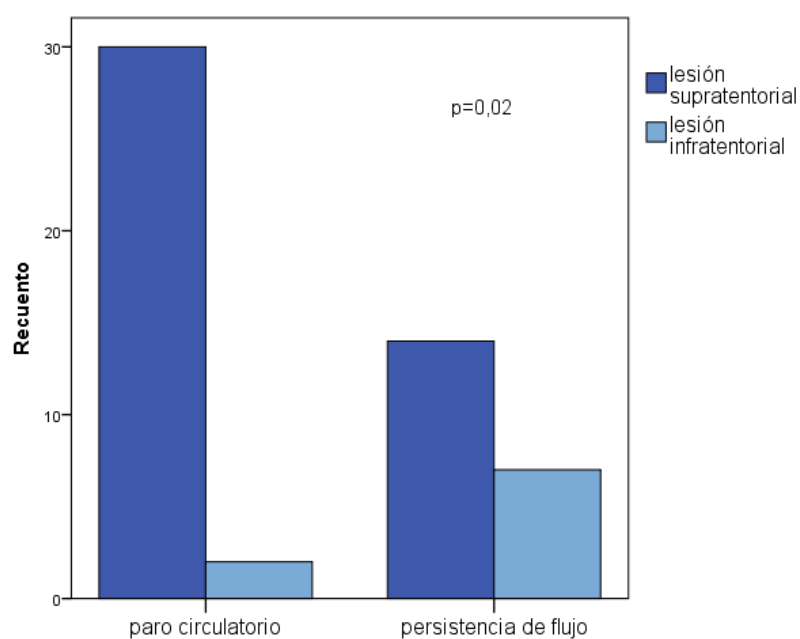


Figura 40. Relación entre persistencia de flujo en la ATC y el origen de la lesión



En el análisis multivariable ajustado por el sexo, la edad y por la causa de la ME, sólo el origen infratentorial de la lesión se asoció con persistencia de flujo en la ATC (tabla 9).

Tabla 9. Variables relacionadas con la persistencia de flujo en la ATC

	Coeficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Lesión infratentorial	2,15	8,63	1,46-51,06	0,01

Cuando en lugar del resultado real de la ATC se utilizó el resultado revisado según el score-4 en el modelo de regresión logística, el origen infratentorial incrementó aún más su asociación con la aparición de persistencia de flujo en la ATC (tabla 10).

Tabla 10. Variables relacionadas con el resultado de la ATC según el score-4 revisado

	Coeficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Lesión infratentorial	3,48	32,75	4,14-258,86	0,001

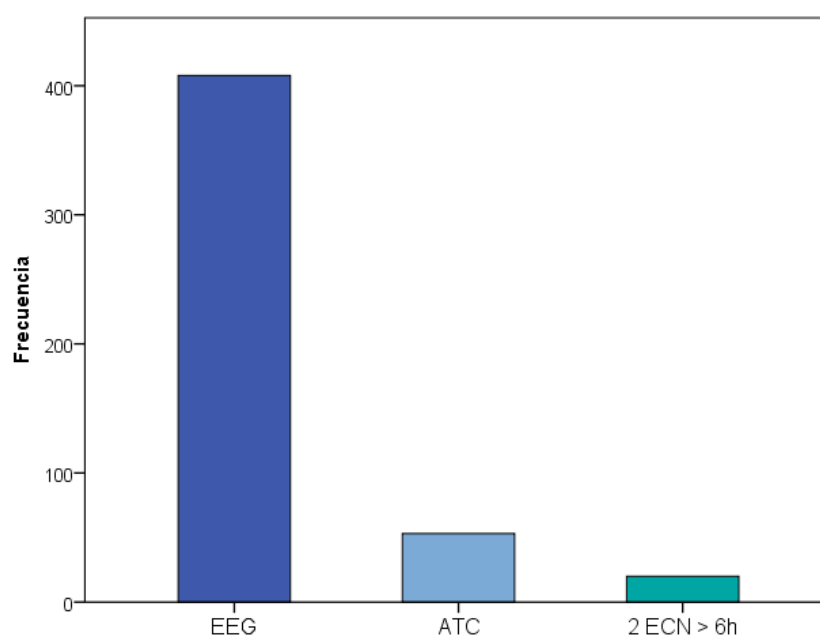
En los 21 casos en los que se objetivó persistencia de flujo en la ATC, el diagnóstico definitivo de la ME se hizo mediante EEG en 13 (62%) pacientes, siendo la mediana del IDME en este grupo de 18 [12,3-24] horas. En 4 (19%) pacientes se repitió una segunda ECN completa que corroboró el diagnóstico de ME, con un IDME de 10,8 [6-19,8] horas (el score-4 revisado fue de 4 puntos). En los restantes 4 (19%) pacientes se optó por repetir de nuevo la ATC, siendo la mediana del IDME de 21,9 [12,4-33] horas. La segunda ATC siguió mostrando persistencia de flujo en 2 (50%) casos, necesitando una tercera ATC en un paciente (IDME 11 horas) y un EEG en el otro (IDME 16,5 horas) para confirmar la muerte.

El número de donantes fue similar, independientemente del resultado de la ATC, pero el porcentaje de negativas familiares a la donación fue casi 4 veces superior cuando la ATC no confirmó la ME, si bien esta diferencia no alcanzó valor estadísticamente significativo ($p = 0,1$) (tabla 8).

5.6. Análisis comparativo de los pacientes del grupo A según el método inicial elegido para el diagnóstico legal de la ME

De los 481 pacientes en los que la ECN definitiva fue completa (grupo A), en 408 (84,8%) se eligió el EEG como primera prueba instrumental, en 53 (11%) fue elegida la ATC y en 20 (4,1%) casos se optó por una ECN adicional tras un periodo de observación y sin una prueba instrumental de soporte diagnóstico (figura 41).

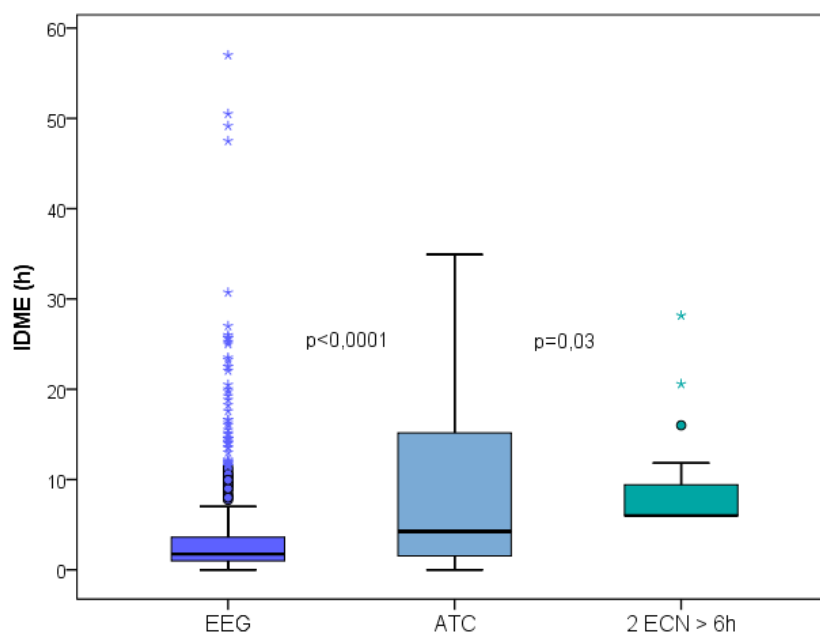
Figura 41. Método inicial elegido para el diagnóstico de ME tras la ECN completa



La media del IDME cuando se solicitó un EEG como primera prueba diagnóstica fue de $4,6 \pm 7,3$ horas, con una mediana de 1,7 [1-3,6] horas frente a la ATC cuya media fue de $8,6 \pm 9$ horas y una mediana de 4,3 [1,5-15,3] horas ($p < 0,0001$).

Cuando la certificación legal de la ME se hizo por medio de dos ECN completas, la media del IDME fue de $9,1 \pm 6$ horas con una mediana de 6 [6-10,3] horas, siendo este retraso también estadísticamente significativo comparado tanto con el EEG ($p < 0,0001$) como con la ATC ($p = 0,03$) (figura 42).

Figura 42. IDME según el primer método utilizado para certificar la ME



Cuando se analizaron las características de los pacientes del grupo A según la prueba instrumental de apoyo diagnóstico empleada como primera opción para certificar legalmente la ME (EEG frente a ATC), se encontraron diferencias significativas en el resultado de la prueba, en la presencia de lesión primaria infratentorial, número de intervenciones quirúrgicas, la presencia de un especialista de Neurofisiología Clínica 24/7 y el IDME (tabla 11).

Tabla 11. Características comparativas de los pacientes del grupo A según la prueba instrumental inicial elegida para el diagnóstico de ME

	EEG	ATC	p
N	408 (84,8)	53 (11)	
Sexo (masculino)	232 (56,9)	29 (54,7)	0,7
Edad, media±DE	57,9±16,7	53,5±16,1	0,1
Causa del exitus			
▪ ACVA	288 (70,6)	37 (69,8)	0,8
▪ TCE	99 (24,3)	12 (22,6)	0,8
▪ Anoxia	13 (3,2)	1 (1,9)	0,9
▪ Otras	8 (2)	3 (5,7)	0,1
Lesión infratentorial	41 (10)	9 (17)	0,1
Intervención quirúrgica/ Craniectomía descompresiva	45 (11) 9 (2,2)	11 (20,8) 1 (1,9)	0,04 0,8
Prueba confirma la ME	393 (96,3)	32 (60,4)	<0,001
Intervalo desde la ECN completa a 1º prueba instrumental (h)			
▪ media±DE	3,5±4,7	2,9±3	
▪ mediana [RIC]	1,7 [1-3,5]	2 [1-3,5]	0,5
IDME (h),			
▪ media±DE	4,6±7,3	8,6±9	
▪ mediana [RIC]	1,7 [1-3,6]	4,3 [1,5-15,3]	<0,001
Neurofisiología 24/7	274 (67,2)	10 (18,9)	<0,001
Parada cardíaca	6 (1,5)	3 (5,7)	0,07
Donante	295 (72,3)	39 (73,6)	0,9
Negativa familiar a la donación (sobre total entrevistas familiares = 339)	44 (13)	7 (15,2)	0,6

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

La tabla 12 muestra el modelo de regresión logística con las variables asociadas con la elección de una ATC, en lugar de un EEG, como primera prueba instrumental.

Tabla 12. Variables relacionadas con la elección de la ATC frente al EEG

	Coefficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Edad	-0,30	0,97	0,95-0,99	0,004
Neurofisiología 7/5	2,40	11,09	5,20-23,66	<0,0001

El análisis comparativo entre el diagnóstico apoyado por una prueba instrumental (EEG o ATC) frente al diagnóstico exclusivamente clínico se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Características de los pacientes del grupo A según si el diagnóstico de ME se obtuvo mediante una prueba instrumental o fue exclusivamente clínico

	Prueba instrumental	2 ECN repetidas > 6h	p
N	461 (95,8)	20 (4,2)	
Sexo (masculino)	261 (56,6)	15 (75)	0,1
Edad, media$\pm$DE	57,4 $\pm$ 16,7	60,8 $\pm$ 17,3	0,4
Causa del exitus			
▪ ACVA	325 (70,1)	14 (70)	0,9
▪ TCE	11 (24,1)	5 (25)	0,9
▪ Anoxia	14 (3)	1 (5)	0,5
▪ Otras	11 (2,4)	0 (0)	0,9
Lesión infratentorial	50 (10,8)	0 (0)	0,2
Intervención quirúrgica	56 (12,1)	1 (5)	0,5
Prueba confirma la ME	425 (92,2)	20 (100)	0,4
Intervalo desde la ECN completa a 1º prueba instrumental o 2ª ECN (h)			
▪ media $\pm$ DE	3,5 $\pm$ 1,7	9,1 $\pm$ 6	
▪ mediana [RIC]	1,7 [1-3,5]	6 [6-10,3]	<0,0001
IDME (h),			
▪ media $\pm$ DE	5,1 $\pm$ 7,6	9,1 $\pm$ 6	
▪ mediana [RIC]	2 [1-5]	6 [6-10,3]	<0,0001

Neurofisiología 24/7	284 (61,6)	3 (15)	<0,0001
Parada cardiaca	9 (2)	1 (5)	0,3
Donante	334 (72,5)	13 (65)	0,4
Negativa familiar a la donación (sobre total entrevistas familiares = 399)	51 (13,2)	1 (7,1)	0,9

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

En el modelo multivariable ajustado por la edad y el sexo, se observó que el único factor relacionado con la elección de un diagnóstico exclusivamente clínico mediante una ECN adicional tras el periodo de observación mínimo recomendado de 6 horas, en lugar de utilizar una prueba instrumental, fue la ausencia de disponibilidad urgente de Neurofisiología Clínica 24/7 (tabla 14).

Tabla 14. Variables relacionadas con la elección de un diagnóstico exclusivamente clínico como primera opción frente a una prueba instrumental

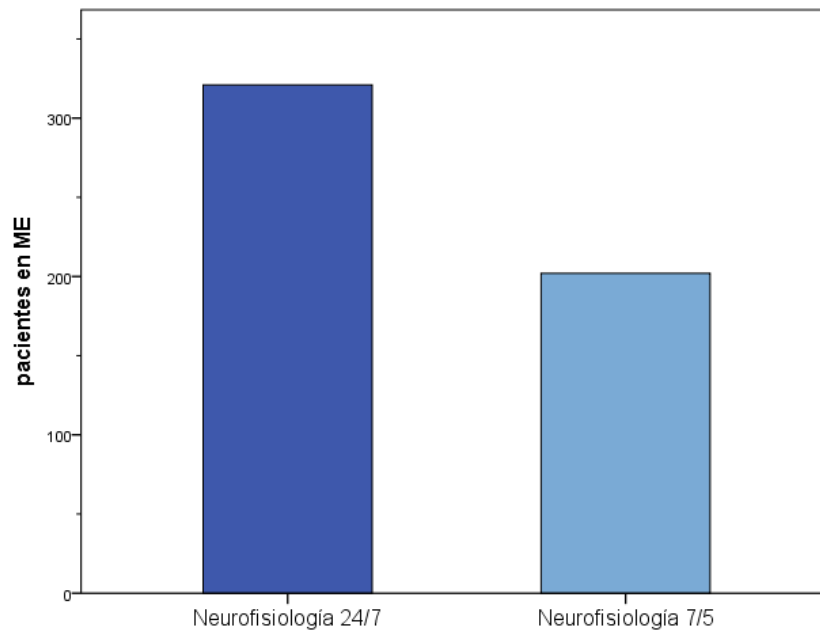
	Coficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95 %	p
Neurofisiología 7/5	2,19	8,98	2,57-31,4	0,001

5.7. Análisis según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica

Durante el periodo de estudio hubo un médico especialista en Neurofisiología Clínica localizado las 24 horas del día, 7 días a la semana (24/7) para la realización e interpretación urgente del EEG (Neurofisiología 24/7). Durante este periodo se diagnosticó la ME a 321 (61,4%) pacientes sobre el total de la población de estudio.

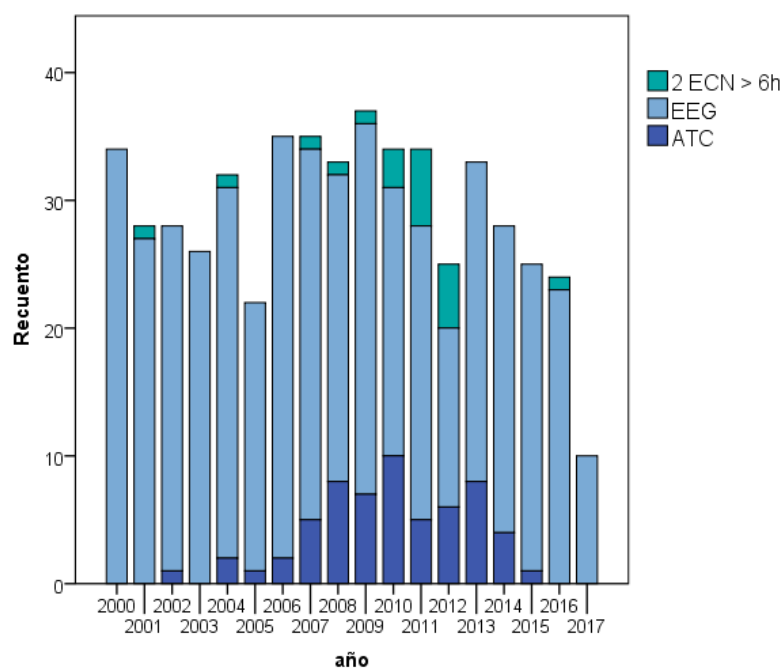
Esta guardia localizada 24/7 se eliminó entre marzo de 2007 y abril de 2013, de forma que, durante ese periodo, la posibilidad de realizar un EEG se limitó a 7 horas por la mañana (de 8:00 a 15:00 horas) de lunes a viernes (Neurofisiología 7/5). Durante este periodo el diagnóstico legal de ME se realizó a 202 (38,6%) pacientes (figura 43).

Figura 43. Pacientes en ME según la disponibilidad de Neurofisiología



La figura 44 muestra la utilización de los diferentes métodos diagnósticos de ME (EEG, ATC o dos ECNs repetidas) incluyendo los 523 sujetos de análisis, según el año del periodo de estudio.

Figura 44. Métodos de diagnóstico de ME a lo largo del periodo de estudio



La tabla 15 muestra los datos según la disponibilidad de un médico especialista en Neurofisiología Clínica para la realización e interpretación del EEG.

Tabla 15. Características de los pacientes según la disponibilidad de Neurofisiología

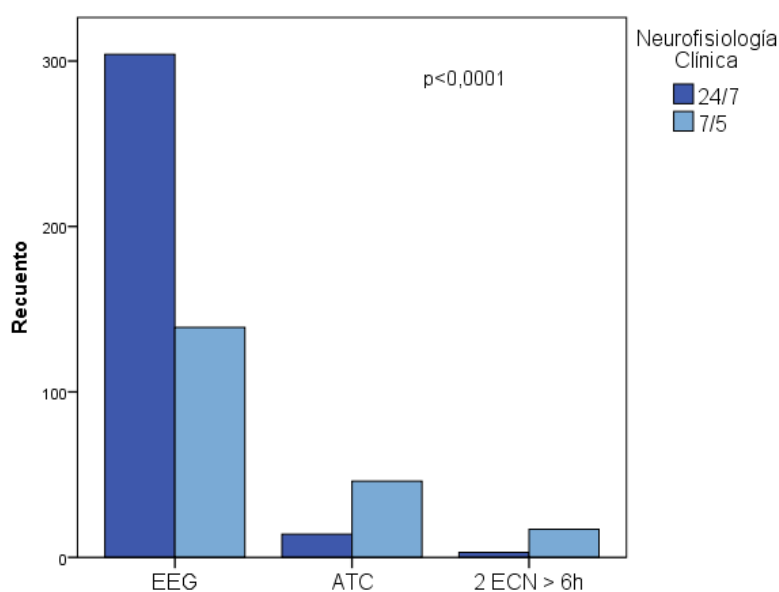
	Neurofisiología 7/5	Neurofisiología 24/7	p
N	202 (38,6)	321 (61,4)	
Sexo (masculino)	114 (56,4)	186 (57,9)	0,7
Edad, media±DE	61,1±14,9	55,3±17,4	<0,0001
Causa del exitus			
▪ ACVA	144 (71,3)	219 (68,2)	0,4
▪ TCE	48(23,8)	78 (24,3)	0,9
▪ Anoxia	6 (3)	15 (4,7)	0,3
▪ Otras	4 (2)	9 (2,8)	0,5
Lesión infratentorial	24 (11,9)	35 (10,9)	0,7
Intervención quirúrgica	29 (14,4%)	30 (9,3%)	0,07
Método diagnóstico de ME			
▪ EEG	139 (68,8)	304 (94,7)	<0,0001
▪ ATC	46 (26,8)	14 (4,4)	<0,0001
▪ 2ª ECN > 6h	17 (8,4)	3 (0,9)	<0,0001
Intervalo desde ECN definitiva a 1º prueba instrumental o 2ª ECN (h)			
▪ media±DE	4,2±5,1	3,5±4,4	
▪ mediana [RIC]	1,9 [1-6]	2 [1-3,5]	0,7
IDME (h)			
▪ media±DE	5,9±7,7	4,7±7,3	
▪ mediana [RIC]	2 [1-8,6]	2 [1,2-4]	0,2
Parada cardiaca	9 (4,5)	6 (1,9)	0,08
Donante	149 (73,8)	222 (69,2)	0,2
Negativa familiar a la donación (sobre total entrevistas familiares = 427)	16 (9,7)	40 (15,3)	0,1

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

Se encontraron diferencias significativas en la media de la edad y en la elección inicial de los distintos métodos de diagnósticos, evidenciando un incremento significativo tanto en el uso de la ATC como del diagnóstico exclusivamente clínico mediante 2 ECNs repetidas tras 6 horas, cuando no hubo disponibilidad urgente 24/7 para la realización de un EEG por parte de Neurofisiología Clínica ($p<0,0001$) (figura 45).

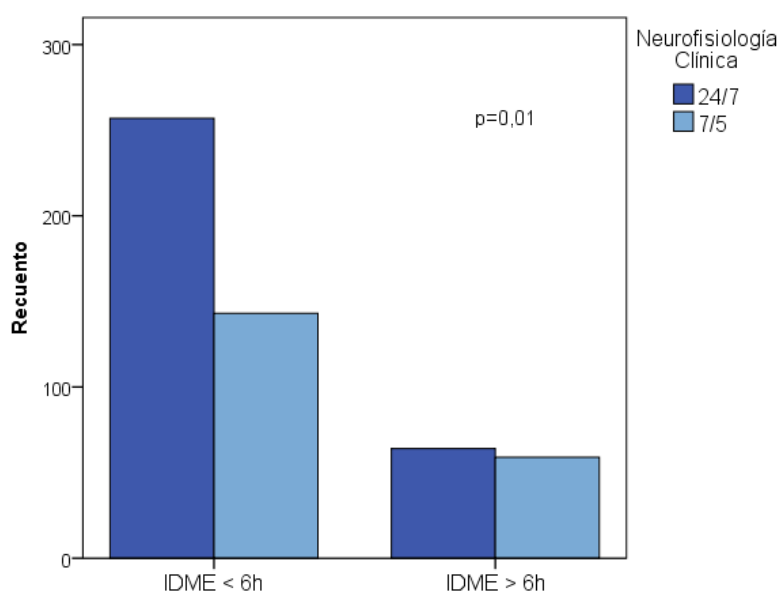
No hubo diferencias entre el empleo de la ATC y el diagnóstico exclusivamente clínico según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica para la realización de un EEG urgente ($p=0,7$).

Figura 45. Métodos diagnósticos de ME utilizados según la disponibilidad de Neurofisiología Clínica



Teniendo en cuenta los 523 sujetos de estudio, cuando se analizó la influencia de la presencia de un médico especialista de guardia de Neurofisiología Clínica 24/7 sobre el periodo de observación mínimo de 6 horas recomendado en casos de diagnóstico exclusivamente clínico, se objetivó que tener acceso a un EEG urgente (Neurofisiología 24/7) permitió alcanzar el diagnóstico legal de ME antes de 6 horas en 257 (80,1%) pacientes frente a 143 (70,8%) cuando el neurofisiólogo sólo estuvo disponible 5 días por semana (Neurofisiología 7/5) ($p=0,01$) (figura 46).

Figura 46. Relación entre la disponibilidad de Neurofisiología Clínica 24/7 y un IDME inferior a 6 horas



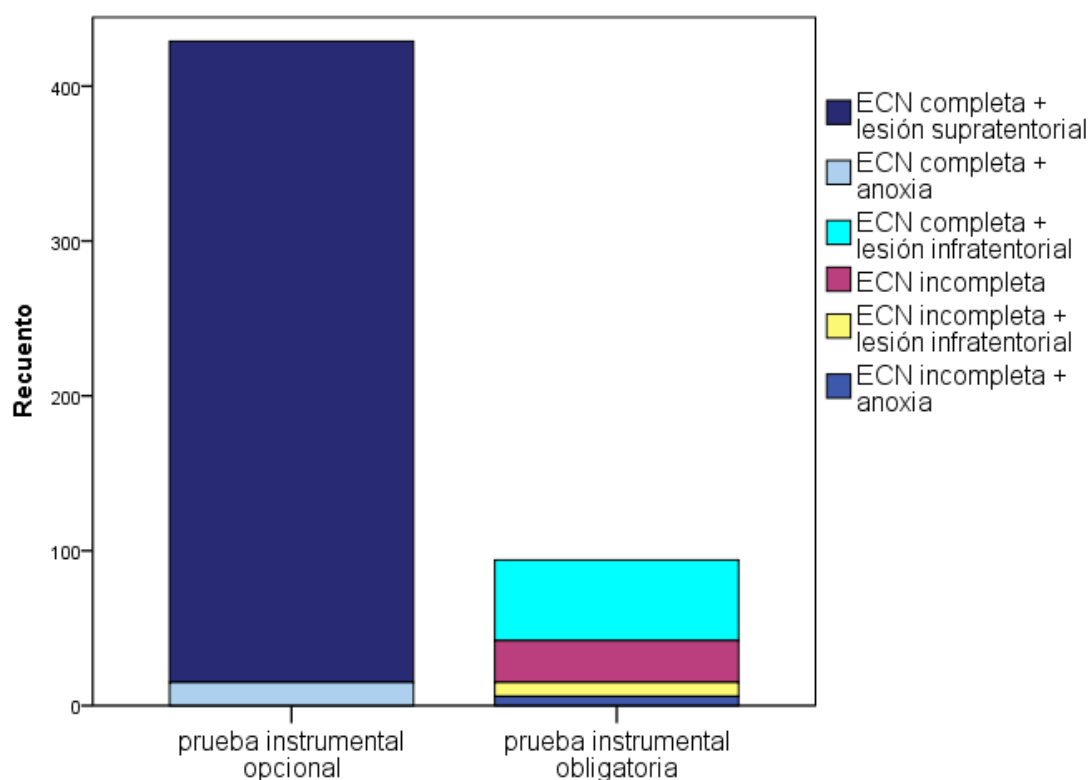
5.8. Análisis del periodo de observación propuesto en la legislación

Del total de pacientes del estudio, en los 20 (3,8%) en los que el diagnóstico legal de ME se realizó mediante una ECN adicional sin utilizar pruebas instrumentales, se mantuvo el periodo mínimo de observación recomendado de 6 horas en 19 casos con lesión destructiva cerebral (media de 8,1 horas con máximo de 20,6 horas), y de 24 horas en 1 paciente con anoxia cerebral (28,17 horas).

En los restantes 503 (96,2%) pacientes se solicitó una prueba instrumental de soporte diagnóstico. De ellos, en 411 (81,3%) casos, la prueba de soporte fue opcional y se realizó en base a la recomendación especificada en la legislación española de complementar el diagnóstico y acortar el período de observación. Entre estos 411 pacientes, la causa de la ME fue una lesión destructiva cerebral en 397 (96,6%) casos, lo que implica que en este grupo, podría haberse realizado un diagnóstico exclusivamente clínico tras un periodo de observación de 6 horas. Los otros 14 (3,4%) pacientes fallecieron por encefalopatía anóxica y, por tanto, el diagnóstico sin prueba instrumental podría haber sido válido con una ECN adicional tras 24 horas de periodo de observación.

Por el contrario, fue obligatorio realizar una prueba instrumental en 92 (17,5%) pacientes. La causa fue un origen primariamente infratentorial de la lesión en 50 (54,3%) casos y por imposibilidad de completar la ECN en 42 (45,7%) (9 de ellos además con lesión infratentorial y 6 con encefalopatía anóxica) (figura 47).

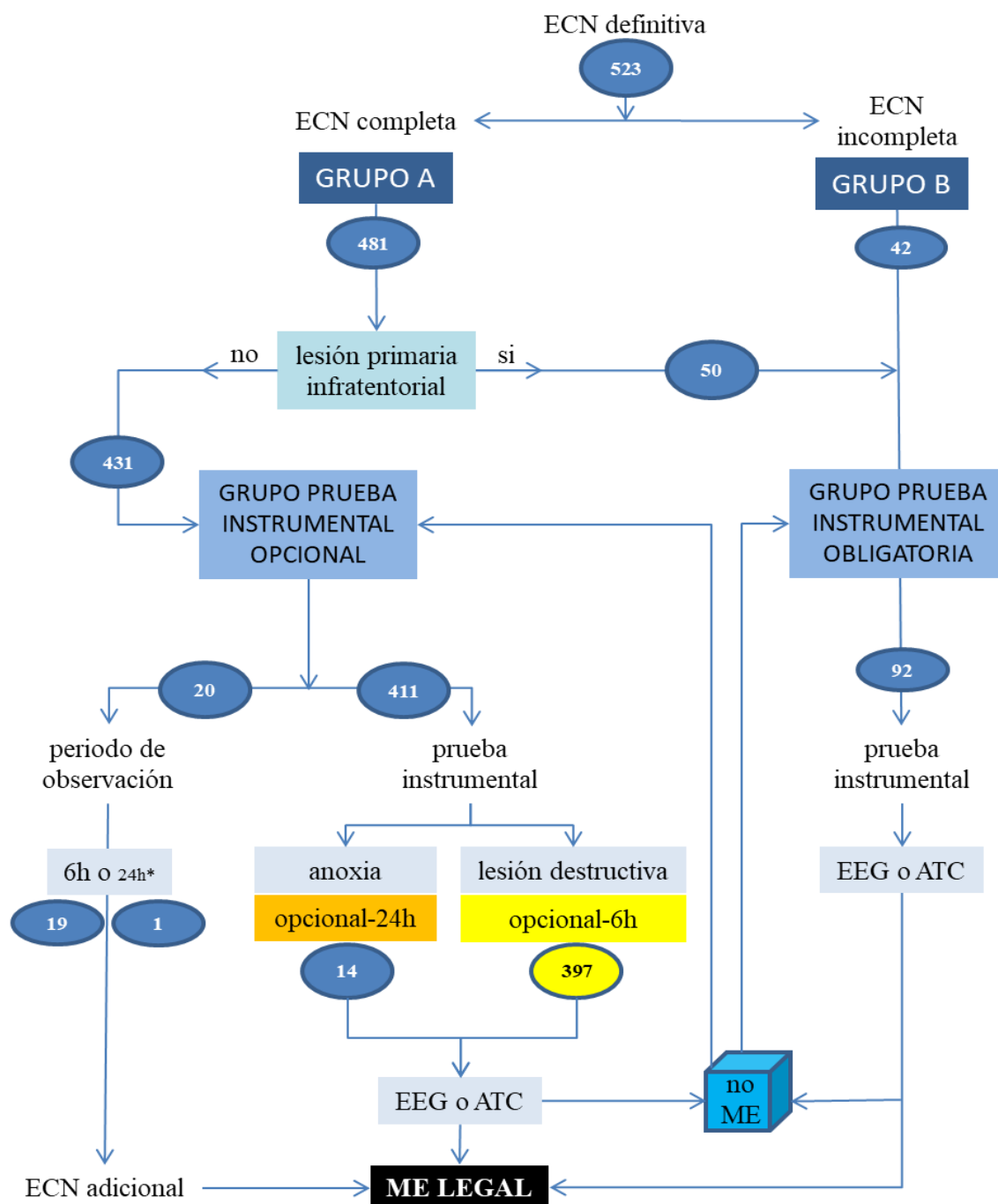
Figura 47. Distribución de los pacientes diagnosticados mediante prueba instrumental dependiendo de la causa de la obligatoriedad legal de su uso



Para el estudio del periodo de observación de 6 horas, únicamente se analizaron los pacientes que cumplieron este requisito legal, es decir los 397 casos en los que, a pesar de haberse podido realizar un diagnóstico exclusivamente clínico con una ECN adicional repetida con un mínimo de 6 horas, se optó por utilizar una prueba instrumental siguiendo la recomendación de la ley (grupo opcional-6h).

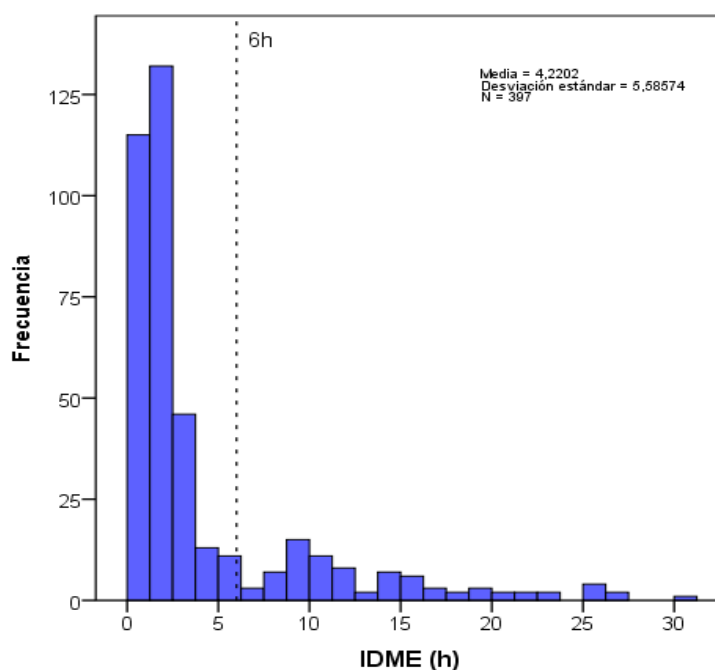
La figura 48 muestra el diagrama de flujo del proceso diagnóstico de ME donde se especifica en amarillo los pacientes del grupo opcional-6h.

Figura 48. Diagrama de flujo para el diagnóstico de ME y grupo opcional-6h



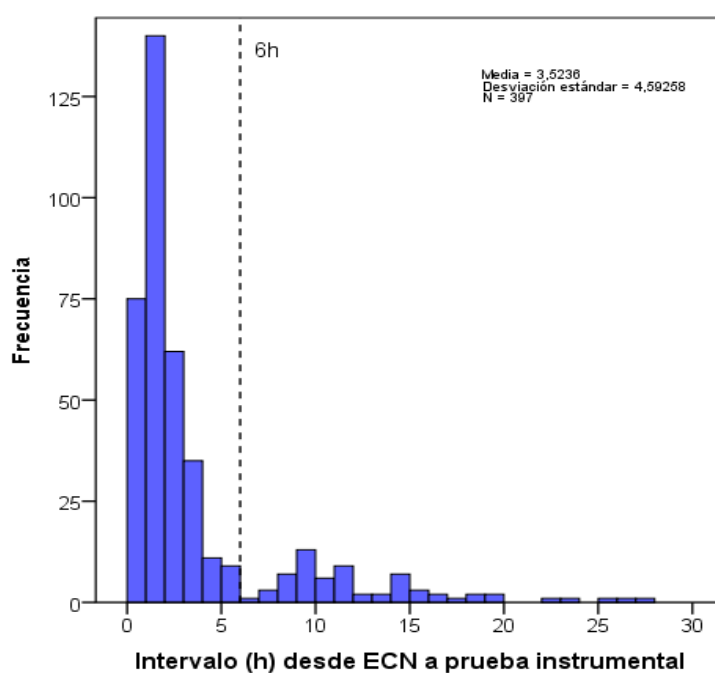
El objetivo de acortar el periodo de observación de 6 horas mediante la realización de una prueba instrumental como se propone en la legislación ($IDME < 6$ h) se consiguió en 317 (79,8%) pacientes frente a 80 (20,2%) en los que el diagnóstico final de la ME se retrasó 6 horas o más, con una mediana de 1,7 [1-4] horas y un valor máximo de 30,7 horas (figura 49).

Figura 49. Distribución de los pacientes del grupo opcional-6h según el IDME



Independientemente del resultado, la mediana de tiempo desde la ECN a la realización de la primera prueba instrumental fue de 1,7 [1-3,5] horas, y en 65 (16,4%) casos hubo un retraso superior a 6 horas, con un máximo de 27 horas (figura 50).

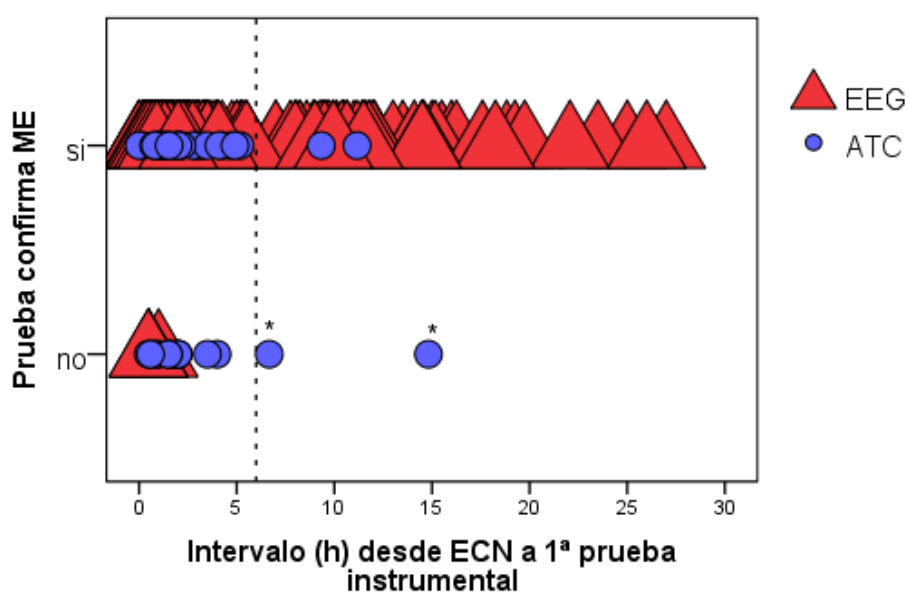
Figura 50. Distribución del grupo opcional-6h según el retraso hasta la realización de la primera prueba instrumental.



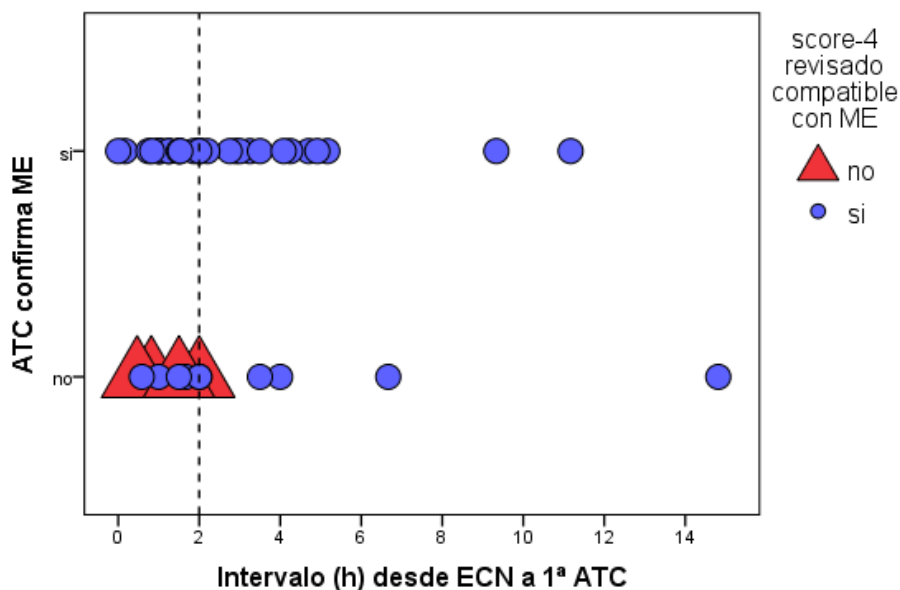
En los 65 casos en los que la realización de la primera prueba instrumental se retrasó más de 6 horas, encontramos únicamente 2 pacientes en los que la prueba solicitada no confirmó la ME, siendo una ATC en ambos pacientes. Ningún EEG del grupo opcional-6h demostró PAEC por encima de este periodo de observación recomendado por la ley cuando existe lesión destructiva cerebral (figura 51).

En estos dos pacientes sin paro circulatorio cerebral (representados con * en la figura 51), se realizó la ATC con 6,67 horas y 14,82 horas de retraso desde la ECN respectivamente y el diagnóstico de persistencia de flujo se realizó en base a visualización de contraste intracraneal sin utilizar el score-4 en los informes emitidos (pacientes 11 y 21 de la tabla 7).

Figura 51. Distribución de pacientes del grupo opcional-6h según el resultado y tipo de prueba instrumental en relación con el intervalo desde la ECN hasta su realización.

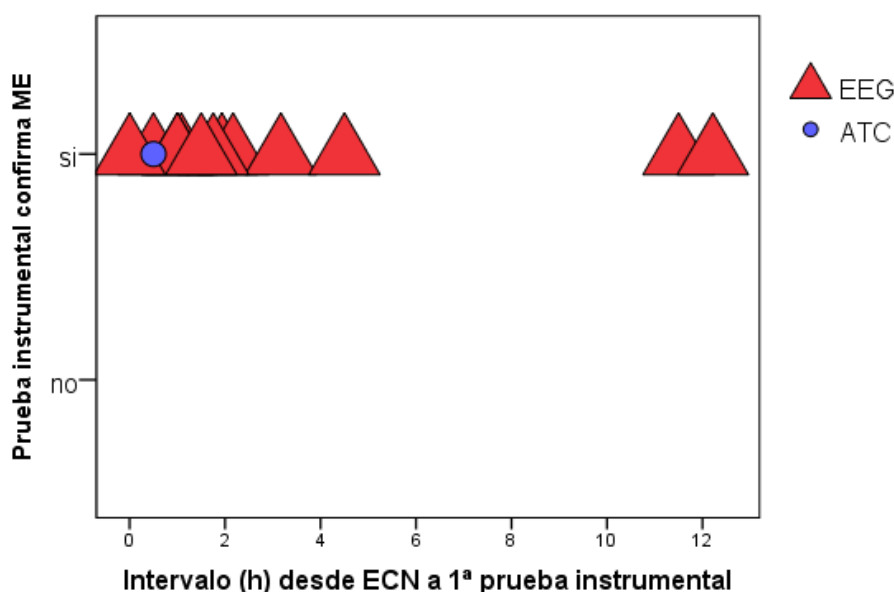


En la revisión retrospectiva de las imágenes de las ATCs en los pacientes que fueron informados como persistencia de flujo, se constató que todos los estudios por encima de 2 horas tuvieron un score-4 revisado de 4 puntos, es decir, sin mostrar contraste en las ramas arteriales de M4 ni en las venas cerebrales internas, y por tanto, compatible con la ME si se hubiera utilizado este criterio para su diagnóstico.



En los 14 casos de anoxia con ECN completa y prueba instrumental (grupo opcional-24h), no se encontró ningún caso de prueba no confirmatoria de ME y todas ellas se realizaron antes de 12 horas tras la ECN (figura 53).

Figura 53. Distribución de pacientes del grupo opcional-24h según el intervalo desde la ECN hasta la realización de la prueba instrumental y tipo de prueba utilizada.

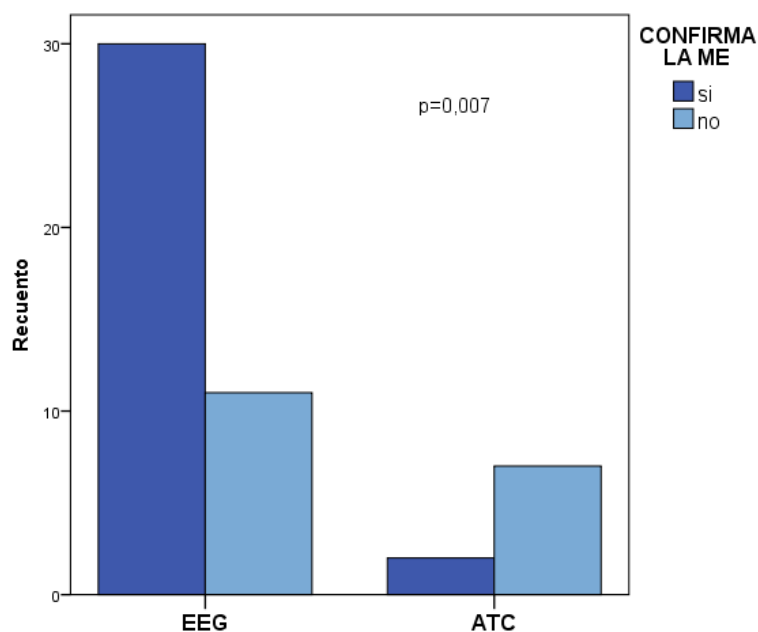


5.9. Análisis de los pacientes con lesión primaria infratentorial y resultado de las pruebas instrumentales

En relación con los 523 sujetos de estudio, hubo 59 (11,3%) pacientes cuya lesión causante de la muerte fue primariamente infratentorial. En todos ellos fue obligatorio solicitar un test complementario, encontrando 18 (30,5%) casos donde la primera prueba realizada no confirmó el diagnóstico clínico de ME.

En 50 (84,7%) pacientes fue posible completar la ECN, mientras que en 9 (15,3%), no. La prueba elegida en estos 9 pacientes en los que no se completó la ECN fue el EEG, que mostró IEC en todos ellos. En los otros 50 pacientes, donde la ECN fue compatible con la ME incluyendo el test de apnea, se solicitaron 41 (82%) EEGs que mostraron PAEC en 11 (26,8%) casos y, se realizaron 9 (18%) ATC que objetivaron persistencia de flujo cerebral en 7 (77,8%) ocasiones ($p=0,007$) (figura 54).

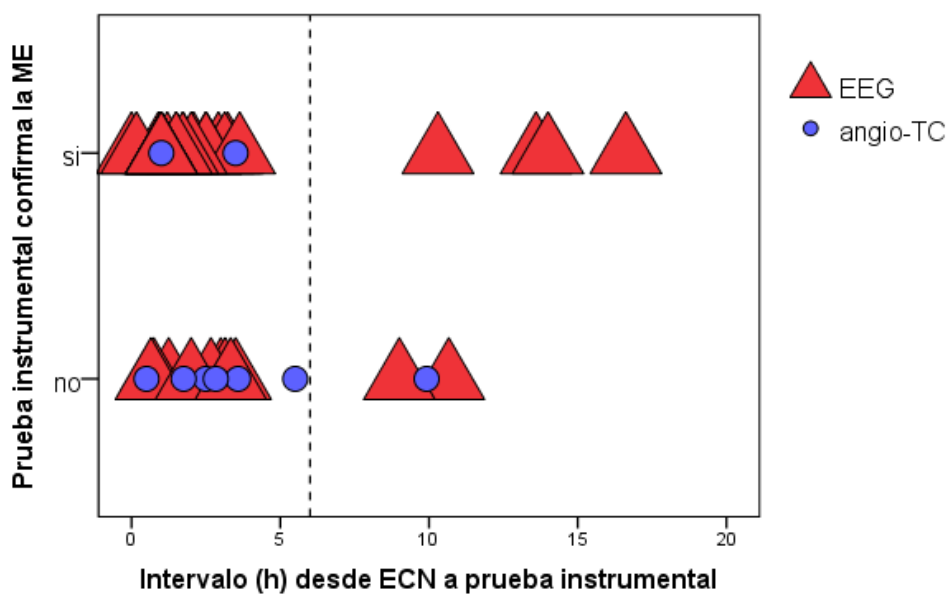
Figura 54. Resultado de las pruebas instrumentales en pacientes con lesión infratentorial y ECN completa



Comparando el EEG frente a la ATC en el caso de haber utilizado el score-4, el número de ATC con persistencia de flujo habría disminuido de 7 a 6 (66,7%) casos ($p=0,05$).

En 3 pacientes, la primera prueba instrumental solicitada mostró PAEC en el EEG o persistencia de flujo en la ATC, más allá de 6 horas después de la ECN (Figura 55).

Figura 55. Intervalo desde la ECN completa a la primera prueba instrumental en pacientes con lesión infratentorial

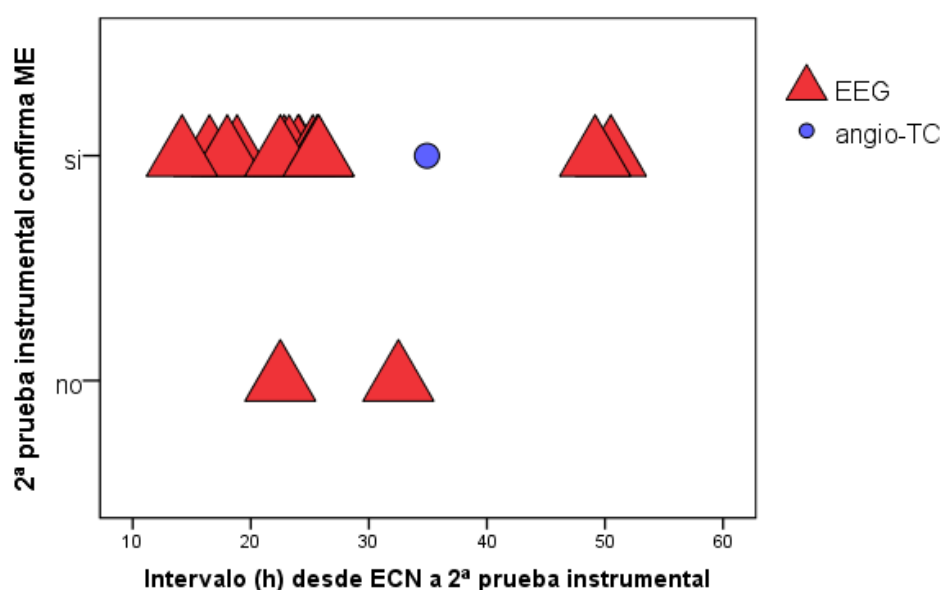


Tras obtener un resultado no confirmatorio en la primera prueba se repitió un segundo test, que fue una nueva ATC en tan sólo un paciente, optando por emplear el EEG como prueba de función cerebral en 17 pacientes (figura 56).

En dos de los EEGs repetidos, se objetivó nuevamente PAEC, 22,5 horas y 32,5 horas después de la ECN, respectivamente.

Un tercer EEG a las 47,5 y 57 h confirmó la ME.

Figura 56. Intervalo desde la ECN completa a la segunda prueba instrumental



Los características generales de los pacientes con y sin lesión primariamente infratentorial se muestran en la tabla 16, destacando una mayor frecuencia de ACVA y un mayor porcentaje de pruebas instrumentales con resultado no confirmatorio de ME, además de un IDME más prolongado.

Tabla 16. Características comparativas según la localización de la lesión primaria causante de la ME

	Lesión primaria supratentorial	Lesión primaria infratentorial	p
N	464 (88,7)	59 (11,3)	
Sexo (masculino)	264 (56,9)	36 (61)	0,5
Edad, media±DE	52,7±16,6	55,4±14,6	0,6
Causa del exitus			
▪ ACVA	305 (65,7)	58 (98,3)	0,001
▪ TCE	125 (26,9)	1 (1,7)	0,001
▪ Anoxia	21 (4,5)	0 (0,0)	0,1
▪ Otras	13 (2,8)	0 (0,0)	0,3
Intervención quirúrgica	53 (11,4)	6 (10,2)	0,7
Método diagnóstico de ME			
▪ EEG	393 (84,7)	50 (84,7)	0,8
▪ ATC	51 (11)	9 (15,3)	0,5
▪ 2ª ECN > 6h	20 (4,3)	0 (0,0)	0,5
Método diagnóstico confirma la ECN de ME			
▪ EEG	389 (99)	39 (78)	0,001
▪ ATC	35 (68,6)	2 (22,2)	0,02
▪ 2ª ECN > 6h	20 (100)	0 (0,0)	0,5
IDME (h)			
▪ media±DE	4,4±5,6	11±14,4	
▪ mediana [RIC]	2 [1-5,3]	2,5 [1-18,8]	0,001
Parada cardíaca	14 (3)	1 (1,7)	0,9
Neurofisiología 24/7	286 (61,6)	35 (59,3)	0,7
Donante	334 (72)	37 (62,7)	0,1
Negativa familiar (sobre total entrevistas familiares = 427)	49 (12,8)	7 (15,9)	0,5

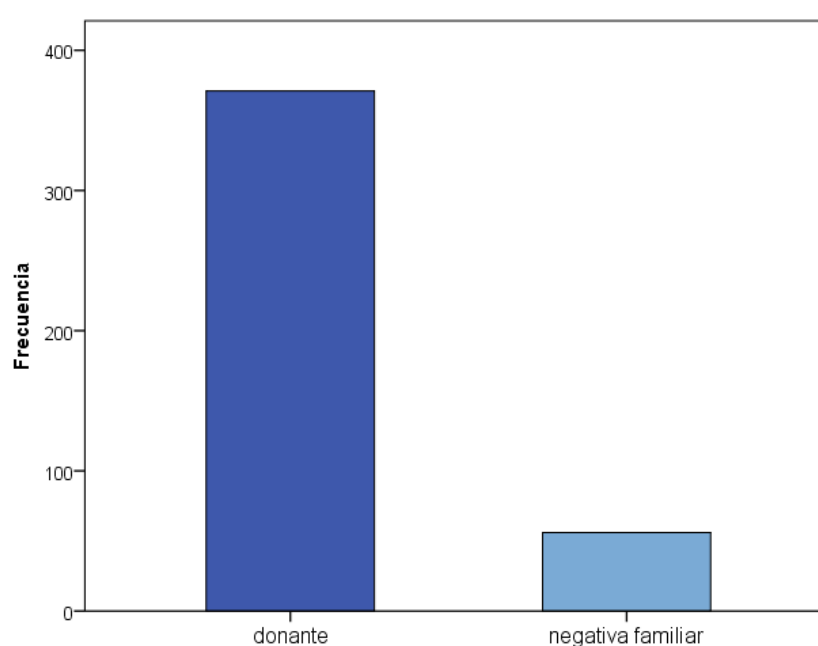
Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

5.10. Análisis de los resultados de la entrevista familiar para la donación

Se produjeron un total de 427 entrevistas para solicitar la donación de órganos.

En 371 (86,9%) entrevistas, los familiares manifestaron el deseo de donar, obteniendo el consentimiento para poder hacerlo, mientras que en 56 (13,1%) casos hubo una negativa familiar a la donación (figura 57).

Figura 57. Resultado de la entrevista familiar para la donación de órganos



La tabla 17 muestra las características de los pacientes según el resultado de la entrevista familiar solicitando la donación de órganos.

El análisis univariante mostró únicamente que los pacientes fallecidos por TCE tuvieron una mayor tasa de donación ($p=0,04$). Por el contrario, los pacientes con ACVA y con un mayor tiempo de estancia hospitalaria hasta el fallecimiento, mostraron un porcentaje más alto de negativas familiares, si bien este resultado no alcanzó la significación estadística.

Tabla 17. Características de los pacientes según el resultado de la entrevista familiar para la donación

	Donación	Negativa familiar	p
N	371 (86,9)	56 (13,1)	
Sexo (masculino)	213 (57,4)	26 (46,4)	0,1
Edad, media±DE	56,8±16,9	58,8±14	0,4
Causa del exitus			
▪ ACVA	260 (70,1)	46 (82,1)	0,06
▪ TCE	93 (25,1)	7 (13,1)	0,04
▪ Anoxia	14 (3,8)	3 (5,4)	0,5
▪ Otras	4 (1,1)	0 (0,0)	0,4
Lesión infratentorial	37 (10)	7 (12,5)	0,5
Intervención quirúrgica	44 (11,9)	4 (7,1)	0,3
Método diagnóstico de ME			
▪ EEG	315 (84,9)	47 (83,9)	0,8
▪ ATC	43 (11,6)	8 (14,3)	0,5
▪ 2ª ECN > 6h	13 (3,5)	1 (1,8)	0,5
Intervalo desde ingreso hospitalario a ME (h)			
▪ media±DE	88,5±127	128,5±333,7	
▪ mediana [RIC]	48,8 [23-106,4]	67,9 [33,5-1244,9]	0,06
IDME (h)			
▪ media±DE	5±7,3	6,2±7,1	
▪ mediana [RIC]	2,3 [1-5,5]	2,3 [1,1-11,1]	0,1
Parada cardiaca	11 (3)	2 (3,6)	0,8
Neurofisiología 24/7	222 (59,8)	40 (71,4)	0,1

Entre paréntesis se expresan porcentajes. DE: desviación estándar. h: horas; RIC: rango intercuartil.

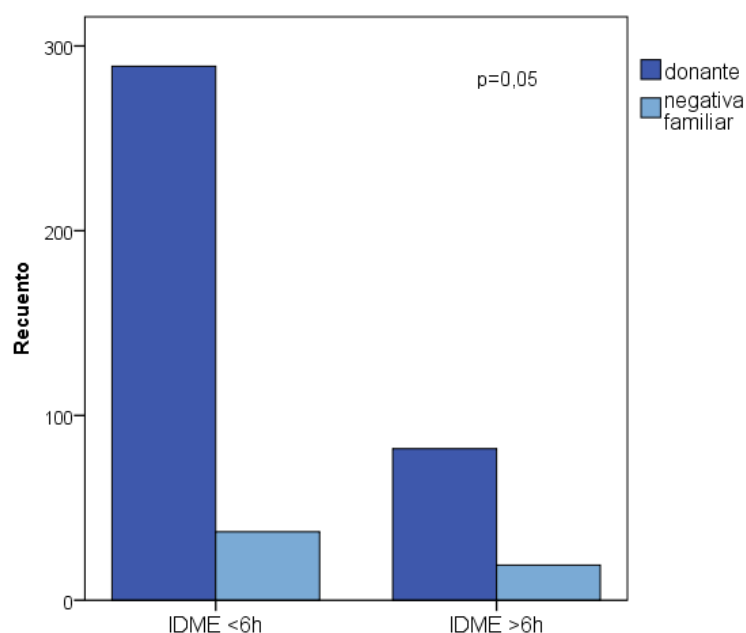
Cuando se analizó la relación de un IDME mayor o menor de 6 horas con el resultado de las entrevistas sobre donación, se encontró una asociación significativa entre las negativas familiares y un IDME mayor de 6 horas, tanto en la población global del estudio como cuando se analizaron solamente los pacientes del grupo A (tabla 18 y figura 58).

Tabla 18. Resultados sobre donación de órganos y su relación con el IDME

		N	Excluidos de la donación	Entrevista para la donación		
				Aceptación familiar	Negativa familiar	p
Total	ME legal	523	96 (18,4)	371 (70,9)	56 (10,7)	
	▪ IDME<6h	400	74 (18,5)	289 (72,3)	37 (9,3)	
	▪ IDME≥6h	123	22 (17,9)	82 (66,7)	19 (15,4)	0,05
Total	Grupo A	481	82(17,1)	347 (72,1)	52 (10,8)	
	▪ IDME<6h	368	63 (17,1)	272 (73,9)	33 (9)	
	▪ IDME≥6h	113	19 (23,2)	75 (66,4)	19 (16,8)	0,01
Total	Grupo B	42	14 (33,3)	24 (57,1)	4 (9,5)	
	▪ IDME<6h	32	11 (34,4)	17 (53,1)	4 (12,5)	
	▪ IDME≥6h	10	3 (30)	7 (70)	0 (0,0)	0,5
ME con	EEG	443	81 (18,3)	315 (71,1)	47 (10,6)	
	▪ IDME<6h	350	66 (18,9)	251 (71,7)	33 (9,4)	
	▪ IDME≥6h	93	15 (16,1)	64 (68,8)	14 (15,1)	0,1
ME con	ATC	60	9 (15)	43 (71,7)	8 (13,3)	
	▪ IDME<6h	39	5 (12,8)	30 (76,9)	4 (10,3)	
	▪ IDME≥6h	21	4 (19)	13 (61,9)	4 (19)	0,4
ME con	2 ECN	20	13 (65)	6 (30)	1 (5)	
	▪ IDME<6h	0	0	0	0	
	▪ IDME>6h	20	13 (65)	6 (30)	1 (5)	-

Entre paréntesis se expresan porcentajes.

Figura 58. Relación entre el resultado de la entrevista familiar y el IDME



Cuando se incluyeron todas las entrevistas familiares dirigidas a la donación ($n = 427$) y se realizó un modelo multivariable logístico binario introduciendo como covariables la edad, el sexo, el TCE como causa de la muerte y la estancia hospitalaria, un IDME > 6 horas fue la variable asociada con una mayor probabilidad de una negativa familiar para la donación, aunque no alcanzó la significación estadística ($p=0,06$) (tabla 19).

Tabla 19. Variables relacionadas con la negativa familiar a la donación en toda la población de estudio

	Coefficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Edad	0,003	1	0,98-1,02	0,7
Sexo (masculino)	-0,45	0,63	0,35-1,14	0,1
TCE	-0,61	0,54	0,22-1,28	0,5
Intervalo (h) desde el ingreso a la ME	0,001	1	1-1,02	0,1
IDME > 6 horas	0,59	1,81	0,97-3,38	0,06

Sin embargo, cuando se repitió el modelo incluyendo solamente las entrevistas familiares realizadas en los pacientes del grupo A (n = 399), un IDME superior a 6 horas fue la única variable que se correlacionó significativamente con las negativas familiares (tabla 20).

Tabla 20. Variables relacionadas con la negativa familiar a la donación en los pacientes del grupo A

	Coefficiente β	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	p
Edad	0,006	1	0,98-1,02	0,5
Sexo (masculino)	-0,32	0,72	0,39-1,32	0,3
TCE	-0,46	0,63	0,26-1,51	0,3
Intervalo (h) desde el ingreso a la ME	0,001	1	1-1,02	0,1
IDME > 6 horas	0,72	2,07	1,09-3,92	0,02

Capítulo 6. Discusión

6.1. Consideraciones generales

El diagnóstico de la muerte, tanto si se debe al cese irreversible de la función cardiorrespiratoria, como si es la consecuencia del cese de la función encefálica (tema principal de nuestra investigación), es una cuestión de una enorme responsabilidad. En este sentido, la certificación de la muerte según criterios neurológicos lleva implícita la retirada de las medidas de soporte y la posibilidad de la donación de órganos. La muerte es el término de la vida, es un hecho irreversible, donde no puede existir la más mínima duda sobre su veracidad. No existen puntos intermedios: o se está muerto o se está vivo, y este argumento es el que se ha manejado históricamente para posibilitar la donación de órganos: la “regla del donante muerto” (244).

Sin embargo, a pesar de su importancia, la ME es uno de los temas que ha generado mayor controversia histórica en la comunidad científica, y la necesidad del empleo de pruebas instrumentales de apoyo diagnóstico para su confirmación, uno de los puntos más debatidos en este campo (6,7).

Actualmente, existe consenso en que la ME es una entidad cuyo diagnóstico está basado, fundamentalmente, en la exploración clínica y donde las pruebas instrumentales de soporte no son estrictamente necesarias. Por este motivo, algunos autores se han posicionado de forma clara en contra de su uso generalizado (104,105,173,237).

Los resultados de nuestro estudio no apoyan esta idea y demuestran que la inclusión de una prueba instrumental, en especial el uso del EEG, dentro del protocolo de diagnóstico de la ME, aporta ventajas cuando se realiza sistemáticamente. Este planteamiento a favor de un uso sistemático de las pruebas instrumentales, también se ha descrito en la literatura y se ha basado en diferentes argumentos (171,245). Uno de ellos es que la ME es un concepto no bien entendido por la sociedad. La comunicación de la muerte a las familias puede ser complicado, debido a la dificultad que supone comprender y aceptar la muerte cuando los familiares ven al paciente bien perfundido y con movimientos respiratorios. De hecho, se ha propuesto mostrar a las familias las pruebas de imagen cerebral o permitirles estar presentes durante la ECN, para que puedan entender mejor esta compleja situación. La utilización de una prueba instrumental puede ayudar en esta etapa, ya que las familias comprenden fácilmente la ME cuando se les informa de un “EEG plano” o de la ausencia de circulación cerebral (227,246–248).

La confusión sobre el concepto de ME no solo afecta a las familias, sino que también incluye a la comunidad científica. Así, Iriarte *et al.* (122), en una encuesta realizada a estudiantes universitarios donde preguntaba: *¿Qué entiende cuando escucha que una persona está en muerte cerebral?*”, encontró que sólo el 60% de los estudiantes de último curso de Medicina contestaron correctamente y este porcentaje fue de un 25% en el caso de los estudiantes de Enfermería. Sorprendentemente, esta confusión conceptual también implica a especialistas en Neurología. En 2012, Joffe *et al.* (249), observan que respecto a la pregunta: *“¿son la ME y la muerte cardiaca el mismo estado? (¿son ambas la muerte del paciente?)”*, el 54% de los neurólogos eligieron “no” y un 2% dejó la pregunta sin contestar. En este mismo estudio, se preguntó sobre qué hacer cuando existía actividad en el EEG realizado después de evidenciar una ECN compatible con la ME. El 14% consideraba que el paciente estaba muerto en la primera ECN, un 38% necesitaba repetir una segunda exploración, y el 47% no lo consideraba muerto hasta encontrar un trazado con IEC en el EEG.

Un segundo argumento propuesto a favor del empleo de pruebas instrumentales, es que los factores confusores que pueden alterar el resultado de la ECN no están bien definidos. Por ejemplo, la estabilidad hemodinámica, la ausencia de hipotermia y de fármacos depresores del SNC o la corrección de las alteraciones metabólicas, son requisitos necesarios antes de iniciar el diagnóstico de la ME. Sin embargo, no existe consenso en cuál es el valor mínimo de tensión arterial o de temperatura, cuánto tiempo hay que esperar tras suspender la sedación o cuál es el nivel de natremia con el que es posible comenzar la exploración.

Además, los factores confusores no siempre son fácilmente reconocibles. Esta es la justificación que se dio al caso publicado por Webb y Samuels (106) de un paciente que recuperó el reflejo tusígeno y la respiración tras dos ECNs previas compatibles con la ME, siguiendo las recomendaciones de la AAN. En este caso, posiblemente una prueba instrumental podría haber detectado esta situación. También se han descrito otros casos recientes que simulan la ME, asociados a botulismo, a síndrome de Guillain-Barré, o a sobredosis de baclofeno, que hace necesario una alta sospecha clínica (153,156,161) y donde una prueba instrumental es fundamental para su reconocimiento.

Por último, la confirmación de la ME mediante una prueba instrumental es más rigurosa y apoya el diagnóstico de la ME global, cuestión fundamental cuando existen partes del

cerebro que no pueden ser valoradas exclusivamente con la ECN, como es el caso de las lesiones primariamente infratentoriales. Esta rigurosidad diagnóstica también se ha cuestionado, debido a las diferencias existentes en el procedimiento para confirmar la ME, no sólo a nivel internacional, sino incluso en un mismo hospital (4,112–114). Recientemente, Pandey *et al.* (114), revisaron el grado de adhesión a las recomendaciones de la AAN en 76 pacientes fallecidos según criterios neurológicos, y encontraron que, en tan sólo el 38,2%, se documentaron adecuadamente en la historia del paciente todos los ítems necesarios para realizar el diagnóstico y, en el 57,5% de los casos, donde hubiera sido necesario realizar una prueba instrumental, ésta no se solicitó.

Los resultados de esta tesis, publicados parcialmente en 2013 (250), evidencian que el EEG sigue siendo una prueba instrumental válida para la confirmación de la ME. A pesar de la tendencia internacional contraria al uso de los test complementarios y, especialmente en contra de las pruebas de función cerebral (104,173,198), nuestros datos confirman la utilidad del EEG cuando se incorpora dentro del proceso diagnóstico de la ME. Además, este estudio pone de manifiesto que la metodología llevada a cabo en la UCIG-B del HUMV para la certificación de la ME, fue extremadamente rigurosa y ha seguido de forma estricta todas las recomendaciones legales. Únicamente, encontramos 4 pacientes sin lesión infratentorial ni factores confusores, ingresados entre los años 2010 y 2011 (casos 11, 13, 16 y 19; tabla 7), en los que la ME se confirmó mediante una ECN adicional, a pesar de evidenciarse contraste intracraneal en la ATC. El motivo de no repetir una segunda prueba instrumental se debió al informe radiológico, donde no se consideró la prueba como definitiva por existir “llenado de estasis”. Sin embargo, una segunda revisión confirmó que el score-4 fue compatible con la ME en los 4 casos, optando por obviar la ATC y por repetir la ECN, lo que sirvió para certificar la ME.

Nuestra metodología encaja necesariamente dentro del marco legal español, que promueve la máxima garantía diagnóstica a la hora de certificar la muerte de un individuo, siendo necesario cumplir unos criterios muy estrictos que apenas han variado desde el año 2000, periodo de comienzo de este estudio. Esta característica de garantía diagnóstica que se promulga en el *R.D. 1723/2012* (1), ha sido avalada por expertos en este campo en nuestro país, como Escudero y Otero (134), entre otros, y se ve reflejado en dos hechos fundamentales.

En primer lugar, la ley define la muerte como el cese irreversible de las funciones de todo el encéfalo, incluyendo los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco. Por tanto, apoya una definición de ME global en contraposición a la muerte troncoencefálica y por este motivo, en España, es necesario utilizar una prueba instrumental cuando la lesión causal es primariamente infratentorial. Esto se justifica por la posibilidad de encontrar actividad electroencefalográfica o flujo sanguíneo cerebral en este tipo de lesiones sin daño hemisférico, cuestión que a pesar de su importancia, ha sido muy poco evaluada en la literatura (86,147,187).

Nuestro estudio, constituye la serie más amplia dirigida específicamente, a conocer la probabilidad de encontrar un EEG no confirmatorio de ME tras una ECN compatible y estudiar sus causas. Sobre un total de 408 pacientes, encontramos PAEC en el 3,7% de los EEGs realizados como primera prueba instrumental, después de completar todos los pasos de la ECN, incluyendo la apnea. En el subgrupo de sujetos con una lesión primaria infratentorial como causa de la ME, hemos encontrado un porcentaje de PAEC en el EEG del 26,8%.

Respecto al flujo cerebral evaluado mediante una ATC, encontramos valores muy superiores de un resultado contrario a la ECN cuando lo comparamos con el EEG. Tomando como criterio diagnóstico el score-4 revisado con posterioridad (criterio más aceptado en la actualidad), en el 18,9% de las ATCs no se confirmaron los hallazgos de la ECN. En el subgrupo con lesión primaria infratentorial, el porcentaje con persistencia de flujo cerebral fue del 66,7%. Esta elevada prevalencia de un resultado no confirmatorio de ME en los pacientes con daño primario de fosa posterior, tanto en el EEG como en la ATC, apoyan de manera objetiva la obligatoriedad legal de realizar pruebas instrumentales con la finalidad de comprobar también la existencia de una lesión irreversible de los hemisferios cerebrales.

En segundo lugar, el R.D. 1723/2012 (1) recomienda expresamente el uso de alguna prueba instrumental con *“el fin de complementar el diagnóstico y acortar el período de observación”*. Aunque desde un punto de vista científico no sería obligatorio en la mayoría de los casos, el empleo de pruebas instrumentales constituye una salvaguarda para la certificación de la muerte, ya que complementa a la ECN. En nuestro estudio, el 82,4% (431/523) de los pacientes cumplió los requisitos para poder realizar un diagnóstico exclusivamente clínico sin ninguna prueba instrumental, y sin embargo,

solo se llevó a cabo en el 4,2% de los casos. Esta práctica es concordante con la publicada por Escudero *et al.* (133), quienes en un estudio multicéntrico realizado en 42 UCIs en España, encontraron que el diagnóstico exclusivamente clínico se realizó, únicamente, en el 5% de los casos.

Uno de los puntos más relevantes de nuestra investigación es que el EEG fue la prueba instrumental que permitió reducir de forma más importante el IDME, con una mediana de 1,7 [1-3,6] horas. Igualmente la ATC, permitió reducir el IDME por debajo de 6 horas, con una mediana de 4,3 [1,5-15,3] horas, aunque significativamente superior al EEG. Los resultados preliminares de nuestro estudio, publicados en 2013 (250), han sido los primeros, en nuestro conocimiento, que confirman que solicitar una prueba instrumental reduce de forma significativa el periodo de observación por debajo de 6 horas, tal y como se especifica en la recomendación del *R.D. 1723/2012* (1).

Por último, el periodo de tiempo que lleva implícito todo el proceso necesario para el diagnóstico de la ME, constituye un momento de gran sufrimiento e incertidumbre para las familias de los pacientes. Sin embargo, este hecho no se ha tenido en cuenta suficientemente a la hora de elaborar leyes o recomendaciones sobre la determinación de la ME por parte de los legisladores y de las sociedades científicas. La necesidad de dar una respuesta lo más rápido posible a las familias, sin menoscabo en la garantía diagnóstica de la ME, hace necesario buscar mecanismos para intentar acortar al máximo todo el proceso.

Además, un IDME muy prolongado pone en riesgo al potencial donante, debido a la gran inestabilidad que se asocia al momento de la herniación cerebral, con alto riesgo de sufrir una parada cardiaca (2,9% en nuestro estudio), y a la posibilidad del deterioro de la función de los órganos tras la ME. En 2011, Lustbader *et al.* (105), describieron tasas superiores al 24% en las negativas familiares a la donación, que aumentaron de forma directa al IDME. La mediana del IDME, en su estudio, fue cercana a 19 horas, muy superior a nuestros datos, que fue de 2 [1-6] horas sobre el total de pacientes. A pesar de esta importante diferencia, nuestros resultados también confirman un incremento en las negativas familiares cuando el IDME es superior a 6 horas.

6.2. Consideraciones basadas en los objetivos del estudio:

Una vez realizadas estas consideraciones generales, pasamos a discutir de forma exhaustiva los resultados de nuestra investigación en base a las hipótesis y objetivos planteados.

6.2.1. Incidencia de PAEC en el EEG tras una ECN completa compatible con la ME

Nuestros datos demuestran que la probabilidad de encontrar PAEC en el primer EEG, realizado después de una ECN completa compatible con la ME (incluyendo coma arreactivo de etiología conocida, ausencia de factores de confusión, pérdida de reflejos troncoencefálicos y evidencia de apnea) es infrecuente (3,7%), lo que confirma nuestra hipótesis inicial.

Antes de la década de los 90, diversos autores se interesaron por esta cuestión, obteniendo resultados variables. Así, Mohandas y Chou (66), en 1971, examinaron las autopsias de 25 pacientes en los que la ECN fue compatible con la ME, incluyendo la confirmación de apnea durante 4 minutos. Se realizaron 17 EEGs en 9 pacientes, encontrando un patrón de actividad de muy bajo voltaje en 13 registros. En 6 de los 9 pacientes se evidenció PAEC (66,7%). Sin embargo, la mayoría de los EEGs con actividad se efectuaron 24 horas antes de completar la ECN. Estos autores sentaron las bases del concepto actual de la muerte aislada del tronco del encéfalo, y se posicionaron en contra del EEG como prueba complementaria en el diagnóstico de la ME.

Revisiones posteriores en la década de los 70, dirigidas a validar los criterios clínicos de ME, han descrito porcentajes de PAEC en el EEG de entre el 8% (251) y el 10% (252), encontrando que, independientemente del resultado, todos los pacientes fallecieron finalmente. En 1981, Jennet *et al.* (73), a propósito de la controversia generada en el debate emitido por la BBC sobre los criterios de ME, revisaron la evolución de los pacientes en tres UCIs del Reino Unido. Su objetivo fue descartar la posibilidad de recuperación neurológica tras una ECN completa, incluyendo la ausencia de respiración. De un total de 609 pacientes, sólo realizaron EEG a 70, encontrando actividad en 3 (4,3%) casos. Sin embargo, ninguno de estos trabajos estuvo dirigido específicamente a responder a nuestra hipótesis y no se aportaron datos sobre el patrón electroencefalográfico, ni sobre el momento en que se realizaron los registros.

El principal estudio dirigido específicamente a conocer la incidencia de PAEC en el EEG y describir los patrones electroencefalográficos, fue publicado en 1987 por Grigg *et al.* (86). Este trabajo, titulado “*Electroencephalographic Activity After Brain Death*”, constituye la base de nuestra investigación, ya que ha sido referenciado de manera reiterada posteriormente (125,142), y es todavía esgrimido para cuestionar el EEG como prueba instrumental en el diagnóstico de la ME debido a sus resultados y conclusiones.

En este estudio, realizado en un solo centro de EEUU, se evaluaron 56 pacientes que cumplieron los criterios clínicos de ME, consistentes en coma arreactivo de etiología conocida, sin factores confusores y con ausencia de reflejos troncoencefálicos demostrados durante al menos 6 horas. La causa de la muerte fue, mayoritariamente, el ACVA (55,3%), seguido del TCE (19,6%) y de la encefalopatía anóxica (14,3%). Los autores, describen un total de 80 EEGs, encontrando PAEC en 11 pacientes, lo que supone un porcentaje del 19,6%, muy superior al 3,7% hallado por nosotros.

Esta importante diferencia puede ser debida a varios factores. En primer lugar, el número total de pacientes incluidos en su estudio es pequeño y engloba también a niños, describiendo dos casos pediátricos con PAEC. Por otra parte, el flujo de realización de los EEGs es confuso, existiendo registros dudosos en los que no se explica con claridad en que grupo quedaron encuadrados. Otro punto fundamental es que el test de apnea no se completó en el 35,7% de los casos, lo que invalida el resultado de cualquier prueba instrumental realizada posteriormente a la ECN. Además, su población de estudio presentó un porcentaje de encefalopatía anóxica muy superior a la nuestra (14,3% frente a 3,2%, respectivamente) y sólo hubo 2 casos con lesión infratentorial primaria causada por un infarto del tronco del encéfalo.

En cambio, nuestra población de estudio fue homogénea, incluyó un número elevado de pacientes, todos por encima de 14 años, en los que la ECN fue completa (con evidencia de apnea) y donde los registros de EEG que generaron dudas fueron incluidos en uno de los dos grupos, PAEC o IEC, tras su revisión por un segundo neurofisiólogo, evitando así resultados no concluyentes. Además, la encefalopatía anóxica fue una causa de ME poco frecuente en nuestra serie, debido a que los pacientes con PCR reanimada ingresaron preferentemente en el área cardiológica, en lugar de en la UCIG-B.

Desde el estudio de Grigg *et al.* (86) en 1987, sólo existe un trabajo iraní, dirigido específicamente a analizar esta misma cuestión. No obstante, otros autores han comparado el resultado del EEG con otras pruebas instrumentales, encontrando registros electroencefalográficos no confirmatorios de ME con porcentajes muy variables, que van desde el 0% hasta el 46,7% (101,186,207,217,253,254).

El estudio iraní de Tavakoli *et al.* (187), publicado en 2012, revisó 89 pacientes fallecidos según criterios neurológicos en Teherán. Aunque en su metodología no se especifica de forma detallada los pasos seguidos durante la ECN, parece que en todos los pacientes se confirmó la apnea. A diferencia de nuestro trabajo, la población fue más joven (media de edad de 27 años) y con un claro predominio del TCE como causa de la ME (65%). Para el propósito de su estudio, los registros electroencefalográficos se revisaron de forma retrospectiva, y no se especificaron cuáles fueron los resultados ocurridos en la realidad. Tras la revisión de los EEGs, los autores encontraron un 8% de pacientes con PAEC, pero no se describen los patrones de actividad hallados.

Posteriormente a la publicación de los resultados parciales de nuestra investigación (250), Hoffmann y Masuhr (240), realizan una revisión multicéntrica con más de 1000 pacientes, dirigida a evaluar el periodo de observación tras la ME. Estos autores, describen un resultado no confirmatorio de ME en el primer EEG en el 5,4% de los casos, con un 0,8% de EEGs no concluyentes, sin aportar de nuevo, información sobre el patrón electroencefalográfico. Sus datos son ligeramente superiores a los obtenidos en esta tesis, donde la necesidad de reevaluación por un segundo neurofisiólogo fue del 0,5%. Igualmente, Vincenzini *et al.* (186), en una serie de 66 pacientes, objetivaron que el EEG mostró IEC en todos los casos y no hubo artefactos en ninguno de los registros. Esta frecuencia de artefactos con registros de difícil interpretación es muy inferior al 12,5% descrito por Grigg *et al.* (86) en 1987.

Este hecho es importante, debido a que la presencia de artefactos ha sido una de las críticas fundamentales en contra del empleo del EEG. En los últimos años, se ha producido una significativa mejora tecnológica en los equipos, incluyendo la incorporación rutinaria del vídeo-EEG, lo que ha permitido la identificación adecuada de dichos artefactos y su corrección, disminuyendo la probabilidad de una interpretación dudosa (196,255).

6.2.2. Factores relacionados con la PAEC y patrón de actividad en el EEG

El conocimiento del origen de la actividad eléctrica registrada por el EEG es fundamental para poder interpretar nuestros resultados. Las ondas eléctricas cerebrales registradas en el EEG desde el cuero cabelludo, reflejan el flujo de las corrientes eléctricas generadas entre el interior neuronal y el espacio extracelular, y son el resultado de la suma de los potenciales sinápticos inhibitorios y excitatorios que se producen en cientos de miles de neuronas corticales. Los potenciales de acción de cada neurona no contribuyen directamente a la actividad que se registra en el EEG, pero de forma conjunta, integran una compleja red jerárquica de oscilaciones corticales que se traducen en los ritmos electroencefalográficos, siendo necesaria una amplia región activa sincronizada de la corteza cerebral, estimada en torno a 6-20 cm², para poder objetivarlos en superficie (256,257).

Un registro EEG de cuero cabelludo representa sólo una visión limitada y a baja resolución de la actividad eléctrica cortical y, aunque estas oscilaciones también dependen de entradas aferentes desde las estructuras subcorticales, fundamentalmente el tálamo y el sistema reticular activador ascendente, un EEG con IEC durante un periodo significativo de tiempo indica la pérdida de la función de la corteza cerebral. El EEG de superficie es inaccesible a estructuras subcorticales, a diferencia de la ECN que evalúa la función del tronco del encéfalo (256).

Al evaluar regiones cerebrales diferentes, ambas exploraciones no necesariamente tienen que ser coincidentes. Este es un hecho clave, porque se habla de valores de sensibilidad y especificidad, o falsos positivos y negativos de las pruebas instrumentales utilizadas para confirmar la muerte, comparándolas siempre con la ECN. En nuestra opinión el 3,7% de EEGs con PAEC, no significa que el EEG tenga una sensibilidad del 96,3%. Simplemente nos dice que hubo 15 pacientes que no cumplieron los requisitos legales establecidos en España para confirmar la ME. Posiblemente, esta interpretación fuera distinta en otros países con otros estándares de diagnóstico para la ME. Grigg *et al.* (86), en la discusión de su trabajo se preguntaban si “*un paciente que cumple todos los criterios clínicos de ME y todavía presenta actividad en el EEG, ¿puede considerarse muerto? La respuesta depende de los estándares médicos aceptados sobre lo que considera la muerte encefálica*”. Por tanto, es un dilema tanto científico como

ético. Obviamente si elegimos el concepto de ME global, estos pacientes no podrían ser diagnosticados de ME.

Nuestro estudio constituye el primero, según nuestro conocimiento, que trata de identificar los factores relacionados con la aparición de PAEC en el EEG después de completar el diagnóstico clínico de ME y busca arrojar luz sobre el significado de este hecho. La presencia de una lesión primaria infratentorial como causa de la muerte (OR 35; IC95% 7,9-156; $p < 0,0001$) y una edad inferior a 50 años (OR 5; IC95% 1,2-20; $p = 0,02$), fueron las variables asociadas con esta discordancia entre la ECN y el EEG, lo que apoya nuestra hipótesis principal. Además, se describe el patrón electroencefalográfico hallado en los 15 pacientes con PAEC, siendo los patrones de coma alfa y alfa-theta los más frecuentes. No confirmamos, por tanto, que el patrón de bajo voltaje difuso fuera el más frecuente, como se ha descrito por otros autores (66).

Se habla de “coma alfa” cuando, en un EEG realizado a un paciente en coma, se observan ritmos predominantes en la banda de frecuencias alfa (8-12 Hz), en contra de lo esperado, ya que los ritmos alfa son característicos del estado de vigilia. La primera descripción de este patrón fue realizada por Loeb y Poggio (258) en un paciente con hemorragia pontina y, posteriormente, su presencia ha sido descrita en varias situaciones clínicas, fundamentalmente en encefalopatía anóxica-isquémica tras una PCR, en TCE, en lesiones primarias del tronco del encéfalo y en pacientes con alteraciones tóxico-metabólicas (259). Algunos autores han ampliado el concepto de coma alfa para incluir la banda theta dentro del mismo contexto clínico (260), equiparando los patrones de coma alfa, theta y alfa-theta tanto en su etiología y en su fisiopatología, como en su mal pronóstico. En el caso de objetivar estos patrones en pacientes en coma, siempre fuera del diagnóstico de la ME, la presencia de reactividad en el EEG ha sido el único factor que se ha asociado con una posible mejoría (formas de coma alfa y/o theta incompletos) (259).

En nuestra serie, no encontramos reactividad a los estímulos aplicados en ninguno de los 15 EEGs con PAEC y, en todos los casos de encefalopatía anóxica, donde el coma alfa-theta es más frecuente, el EEG mostró IEC. Sin embargo, este patrón ocurrió en 8 de los 11 casos con lesión infratentorial primaria (ver tabla 4), lo que puede explicarse por el origen fisiopatológico de este patrón. Los ritmos alfa se generan a través de una compleja interacción del sistema tálamo-cortical y cortico-cortical, donde también está

implicada la amígdala cerebral. Cuando se produce un daño del sistema reticular del tronco del encéfalo se produce la desaferentización del circuito tálamo-cortical, permitiendo la formación autónoma de ritmos alfa a nivel de las neuronas corticales y de la amígdala, que funcionaría como un marcapasos (259–261). La aparición de estos ritmos, implica necesariamente que las neuronas que lo generan se mantienen indemnes en el momento del registro (262), lo que explicaría su aparición en los casos de lesiones que afectan inicialmente a las estructuras de la fosa posterior.

Este elevado porcentaje de patrones alfa y alfa-theta encontrado en nuestra población de estudio, no se corresponde con los datos de Grigg *et al.* (86), que únicamente describieron un caso de coma alfa con anoxia de los 11 pacientes de su serie. Además, estos autores revisaron 24 casos publicados antes de 1987 (66,205,263–267), encontrando únicamente 3 pacientes con actividad alfa-theta, uno de ellos con hemorragia de tronco (263). Sin embargo, todas las publicaciones posteriores han consistido en casos aislados, en pacientes con lesión primaria infratentorial. En 1988, Ogata J, *et al.* (268), describieron PAEC en 3 de 4 pacientes con lesiones de fosa posterior, uno con patrón de coma theta y dos de coma alfa. Más tarde, Nau *et al.* (269), en 1992, publicaron un caso de coma theta también en un paciente con diagnóstico de ME debido a un infarto de tronco y, Kaukinen *et al.* (270), en 1995, un paciente con un hematoma cerebeloso y un patrón de coma alfa asimétrico. La última descripción la realizan Roth y Ferbert (271), en 2016, en un paciente con un patrón de coma alfa que falleció a consecuencia de una HSA. Esto implica que, en toda la serie histórica, solamente se han identificado 10 pacientes con patrón electroencefalográfico de coma alfa-theta y diagnóstico clínico de ME, el mismo número de casos que los recogidos en nuestra serie.

Esta elevada frecuencia de coma alfa-theta que hemos encontrado, se puede justificar en base a dos hechos. En primer lugar, por el alto porcentaje de pacientes (10/15) con daño infratentorial primario, muy superior a los casos (4/35) descritos por Grigg *et al.* (86) y similar al trabajo de Ogata J, *et al.* (268). En segundo lugar, por el intervalo de tiempo entre la ECN y la realización del EEG (272). En todos los casos de PAEC, los EEG seriados demostraron la pérdida de la actividad cerebral, de forma que en lesiones primarias infratentoriales, los hemisferios cerebrales, inicialmente indemnes, van perdiendo su función, probablemente debido al incremento progresivo de la PIC en el contexto de hidrocefalia por obstrucción del acueducto de Silvio (147). La mediana de

tiempo hasta la realización del EEG en nuestro estudio, fue de tan sólo 2 horas en los pacientes con PAEC, mientras que la mayoría de casos descritos previamente en la literatura, tuvieron un retraso superior a 6 horas (66,86,205,263–267).

El patrón de bajo voltaje difuso en el EEG, en contra de la hipótesis inicial de nuestro estudio, no fue el predominante en nuestra investigación, a pesar de que ha sido el patrón observado con mayor frecuencia tras el diagnóstico clínico de la ME (66,86,205,253,254,263–267). Este patrón, junto con el de brote-supresión, registrado tan solo en uno de nuestros pacientes, se ha asociado con un mal pronóstico cuando se encuentra en pacientes en coma, especialmente en pacientes con encefalopatía anóxica-isquémica tras sufrir una PCR (273–275).

La actividad de bajo voltaje evidenciada en el contexto de la ME, ha sido considerada por algunos autores como una actividad cerebral residual o agónica, de dudoso origen cerebral y ha servido para cuestionar el valor del EEG (104,173,190). Grigg *et al.* (86), sin embargo, creen que la actividad eléctrica cerebral que registraron tenía un origen cerebral evidente, debido a que fue irregular, con variabilidad en amplitud y frecuencia y no estuvo presente en los canales extracerebrales. Gibbs y Gibbs (276), en 1964, comentaron “*una situación de coma profundo con actividad alfa sugiere un corteza cerebral intacta y una lesión cerebral profunda*”.

Nosotros tampoco tenemos dudas de que la actividad que hemos registrado ha sido cortical en su origen, incluso en los 4 pacientes con patrón de bajo voltaje difuso. Esta afirmación está apoyada en el hecho de que una edad inferior a 50 años también se asoció de forma significativa con la PAEC en el EEG. Este resultado, que no ha sido comentado previamente en la literatura, podría estar relacionado con la pérdida de la amplitud de la señal electroencefalográfica que se produce con la edad y con una mayor resistencia al daño isquémico de las estructuras cerebrales en la población más joven (277–279).

Las guías de práctica clínica y las leyes de los países que consideran la ME como la pérdida de la función de todo el encéfalo, como España, Francia, Italia o Alemania (1,186,196,240), incluyen mayoritariamente la necesidad de realizar pruebas complementarias en casos de afectación primaria infratentorial para constatar la ausencia de función o de flujo en los hemisferios cerebrales. Sin embargo, esta recomendación únicamente estaba basada en la opinión de expertos y en casos, o series

de casos con bajo número de pacientes. Nuestro estudio ofrece, por primera vez, unos resultados robustos en cuanto a que el origen infratentorial primario de la lesión multiplicó por 35 la probabilidad de encontrar un EEG con PAEC, y por tanto, de persistir la función a nivel cortical, más allá del significado conceptual de esta cuestión.

No podemos obviar que de los 15 pacientes que mostraron PAEC en el EEG, en 4 de ellos, la causa de la muerte fue una lesión destructiva supratentorial. Esto significa que un 1,1% (4/367) de los pacientes en los que el EEG se realizó con carácter opcional, según las recomendaciones legales, presentaron actividad cerebral. Este resultado podría estar motivado por las mismas causas expuestas anteriormente. En primer lugar, en los 4 casos, el EEG se realizó en un intervalo inferior a 1 hora tras completar la ECN y dos pacientes eran muy jóvenes; uno de ellos de 35 años con una lesión axonal difusa, hemorragia ventricular y edema cerebral secundario a un TCE, mientras que el otro, de 20 años, presentó un hematoma frontal con hemorragia tetraventricular masiva.

Sin embargo, los otros dos pacientes, de 59 y 65 años, fallecieron por una HSA con sangrado ventricular secundario a la rotura de un aneurisma y de una malformación arteriovenosa, respectivamente. En 2016, Roth y Ferbert (271) describen un paciente con PAEC en el EEG que falleció a consecuencia de una HSA. En la discusión del trabajo, estos autores consideran que el sangrado subaracnoideo, predominante a nivel del polígono de Willis, se comportó como una lesión primaria infratentorial siendo la causa de la persistencia eléctrica cortical. La PAEC en el EEG en nuestros dos pacientes con HSA, también podría justificarse por este hecho, e incluso cabe plantear si el componente de hemorragia ventricular presente en los 4 casos, podría también jugar algún papel en el daño inicial de las estructuras infratentoriales.

Basados en estos datos, en los pacientes con HSA extensa, donde el componente de hemorragia se localiza principalmente en la fosa posterior y se asocia con sangrado ventricular, podría ser recomendable añadir una prueba instrumental de forma obligatoria para descartar la presencia de función hemisférica supratentorial.

6.2.3. Método inicial para certificar la ME tras una ECN completa: EEG o ATC

Una vez completada la primera ECN dirigida a establecer el diagnóstico definitivo de la ME, se han sugerido diferentes opciones. Uno de los pocos acuerdos aceptados a nivel mundial en el diagnóstico de la ME, es que debe realizarse una prueba instrumental

cuando la ECN no se puede completar, por ejemplo, por imposibilidad para realizar el test de apnea o por la existencia de factores confusores, como la presencia de drogas depresoras del SNC, la hipotermia o la ausencia de etiología conocida. Este acuerdo, incluye también a los países que aceptan el concepto de la muerte aislada del tronco del encéfalo (2,68,92,93,100,113,277). En nuestro estudio, este grupo constituyó el 8% de todos los casos (grupo B).

En el resto de los pacientes (grupo A), en los que en la mayoría de los países la utilización de una prueba instrumental tiene un carácter opcional, es donde existe mayor controversia sobre que método es mejor utilizar: un diagnóstico exclusivamente clínico mediante una segunda ECN (o incluso una única exploración) (104,105,229); o una prueba instrumental, con el objetivo de confirmar la ME y acortar el periodo de observación entre las dos ECNs (1,240). En este último caso, las pruebas de flujo se están posicionando en la literatura por encima de las pruebas de función cerebral (171,172), a pesar de lo cual, el EEG continua siendo la prueba más utilizada con esta finalidad en la gran mayoría de los países, incluyendo a España (133).

En nuestro estudio, la indicación del método elegido para la certificación de la muerte fue únicamente dependiente de la presencia de un neurofisiólogo de guardia (24/7), de forma que la certificación de la ME se dilató más de 6 horas cuando solo hubo disponibilidad para realizar un EEG en horario de mañana (7/5). En nuestro centro, el EEG fue la prueba de elección y cuando no hubo posibilidad de acceso urgente (5/7), se optó por solicitar una ATC como segunda opción. Sin embargo, los resultados a la hora de confirmar la ME, han sido diferentes respecto al EEG, encontrando persistencia de flujo cerebral en un 39,6% frente a un 3,7% de PAEC ($p < 0,0001$), lo que obligó a repetir una segunda prueba, dilatando de forma significativa el diagnóstico de la ME y ocasionando un mayor gasto sanitario.

La ATC es la prueba de flujo más prometedora, cuya ventaja principal es su amplia disponibilidad. Sin embargo, los criterios para su interpretación han ido cambiando a lo largo del tiempo (281). En nuestro estudio, el resultado de la ATC se ha visto condicionado por el uso de un criterio estricto en su interpretación. Este criterio estuvo basado en la ausencia total de contraste intracraneal, sin tener en cuenta el fenómeno de “llenado de estasis”, caracterizado por la opacificación diferida, débil y persistente de contraste en los segmentos proximales de las arterias intracraneales (282). Cuando

analizamos las ATCs de forma retrospectiva y aplicamos el criterio score-4 propuesto por Frampas *et al.* (102), que evalúa la circulación arterial cortical y el drenaje venoso, obviando así el fenómeno de estasis, el porcentaje de ATC con persistencia de flujo descendió del 39,6% al 18,9% ($p < 0,0001$), aún muy superior, no obstante, al 3,7% mostrado por el EEG.

Es cierto que el criterio clásico, utilizado en la arteriografía convencional de la ausencia total de contraste intracraneal, reflejo de la parada circulatoria, constituye el patrón de referencia y presenta una especificidad del 100% (171,283,284). Evidenciar la ausencia de circulación cerebral es una prueba contundente e inequívoca de la existencia de la ME, sin existir ningún caso descrito en la literatura de recuperación neurológica. Sin embargo, aunque la IEC puede observarse en el EEG en ciertas circunstancias clínicas con capacidad de recuperación neurológica (coma barbitúrico o hipotermia), esta posibilidad siempre se ha descrito fuera del contexto de la ME. Nuestro trabajo, al igual que la parada circulatoria cerebral, demuestra una especificidad del 100% cuando la IEC en el EEG se objetivó después de una ECN compatible con la ME, en ausencia de factores confusores.

A pesar de la alta especificidad descrita con las pruebas de flujo, una de sus limitaciones, y especialmente de la ATC, es su baja sensibilidad y la posibilidad de encontrar falsos negativos (212), es decir, evidenciar contraste en la circulación cerebral en pacientes que realmente están muertos. Este hecho podría justificar la discrepancia entre el EEG y la ATC encontrada en nuestro estudio, incluso una vez aplicado el score-4 para eliminar el fenómeno de “llenado de estasis”. Los falsos negativos se han descrito de forma reiterada en casos de “cráneo abierto” (por ejemplo, craniectomía descompresiva, estallido de bóveda craneal, persistencia de fontanelas o drenaje ventricular permeable) (171,180,210,216,217).

Esta posibilidad queda reflejada en el experimento de Hekmatpanah (145), en 1970, cuando al desinflar el balón intracraneal que empleó para aumentar la PIC en animales después de objetivar IEC en el EEG, consiguió recuperar la circulación cerebral, pero no la perfusión del parénquima, confirmándose el infarto masivo del cerebro. Igualmente, Palmer y Bader (146) han descrito tres pacientes en ME donde la PIC fue normal y el flujo se mantuvo preservado, dos de ellos en el contexto de encefalopatía anóxica. En estos casos, la reaparición del latido cardíaco tras la PCR, consigue

recuperar el flujo intracraneal, pero en un cerebro ya isquémico, no recuperable. Otro ejemplo, aunque no asociado directamente a la ME, sería la reperfusión fuera de ventana terapéutica que ocurre tras una trombectomía en pacientes con infarto cerebral establecido. Esta situación de persistencia de flujo en pacientes con criterios de ME ha sido denominada fenómeno de “flujo sin función” por Escudero *et al.* (180).

La herniación cerebral coincidente con la dilatación pupilar bilateral y la descarga catecolaminérgica, puede provocar la pérdida súbita de la función cerebral, hecho que hemos descrito en un paciente monitorizado con un sistema de BIS bilateral, donde se objetivó una caída a cero de forma brusca (285). Sin embargo, utilizando este mismo monitor, Misis *et al.* (177), en 54 pacientes, describieron una caída gradual del valor del BIS hasta hacerse cero con un incremento inverso en la tasa de supresión, compatible con la IEC, lo que indica que la pérdida de la actividad eléctrica cerebral suele producirse de forma gradual.

La pérdida del flujo sanguíneo también suele ocurrir de forma progresiva. Los estudios con DTC, única prueba dinámica de flujo cerebral, demuestran que, con el incremento de la PIC y el descenso de la PPC, se produce una disminución paulatina de la velocidad diastólica hasta desaparecer, manteniéndose el flujo sistólico. Posteriormente se produce un flujo diastólico invertido (flujo oscilante o reverberante) y, finalmente, aparecen espigas sistólicas antes de que se pierda completamente el flujo, tanto sistólico como diastólico, de una forma definitiva (180,286). Teniendo en cuenta que la perfusión del parénquima cerebral depende del flujo diastólico, se considera compatible con la ME tanto el patrón de espigas sistólicas como el flujo reverberante, además de la ausencia total de flujo (287). Este hecho supone que una ATC realizada de forma coincidente con un patrón de flujo oscilante o de espigas sistólicas, puede permitir la entrada de contraste intracraneal a nivel de la circulación proximal, explicando el fenómeno de “llenado de estasis”, mencionado previamente.

Esto supone que el momento de realización de la ATC tras la ME, puede influir en sus resultados, como ha demostrado Orban *et al.* (287) en 2012, en un estudio comparativo de 44 pacientes con una ECN compatible con la ME. En la mitad de los pacientes se realizó una ATC y en la otra mitad, un DTC, encontrando que el DTC confirmó la parada circulatoria antes que la ATC, con una mediana de 2 [1,3-2,6] horas frente a 7,2 [6,3-9,5] horas, respectivamente ($p < 0,0001$). Kerhuel *et al.* (288), obtuvieron resultados

similares en 104 pacientes, en los que la probabilidad de encontrar una ATC confirmatoria de ME pasó del 50% (cuando se realizó antes de 6 horas), al 80% cuando la prueba se hizo después de 12 horas. Dosemeci *et al.* (289) y Kuo *et al.* (290) también han confirmado la relación entre el tiempo y la parada circulatoria evaluada únicamente mediante DTC. Sin embargo, esta relación no se ha confirmado en nuestro estudio, en el que el intervalo de tiempo entre la ECN y la realización de la ATC fue similar, independientemente del resultado de la prueba, con una mediana de 2 horas en los casos con y sin flujo (ver tabla 8).

En nuestra investigación, la PAEC en el EEG es difícilmente interpretable como un falso negativo de la prueba, ya que el origen de la actividad eléctrica fue claramente cerebral por sus características técnicas. En cambio, es difícil interpretar adecuadamente el significado del flujo cerebral objetivado en la ATC en un 18,9% de los casos, tras aplicar el score-4. Si analizamos en detalle estos 10 pacientes con persistencia de flujo, sólo en un caso se practicó una craniectomía descompresiva. Además, al igual que en los casos con PAEC en el EEG, donde 11 de los 15 pacientes (73,3%) tuvieron una lesión primaria de fosa posterior, en los pacientes con persistencia de flujo en la ATC, 6 de los 10 pacientes (60%) tuvieron una lesión infratentorial primaria como causa de la ME, y además, otro presentó una HSA masiva (ver tabla 7). En el análisis dirigido a conocer los factores asociados con la persistencia de flujo en la ATC, el daño infratentorial inicial multiplicó por 32 la probabilidad de persistencia de flujo sanguíneo (ver tabla 10). Varelas *et al.* (147), en un estudio reciente donde evaluó 4 pacientes con lesión de fosa posterior encontró persistencia de flujo en todos ellos.

Estos datos apoyan la posibilidad de que la presencia de contraste en la ATC no fue un falso negativo de la prueba y podría considerarse, al igual que la PAEC en un EEG, como una situación de “flujo + función”, que únicamente podríamos haber detectado mediante la realización inmediata de un EEG. Efectivamente, este se hizo en 9 de los 10 pacientes como segunda prueba instrumental para confirmar la ME, pero con un retraso importante desde la ATC (entre 9 y 35 horas). Todos ellos mostraron IEC.

6.2.4. Periodo de observación en la ME

Nuestros resultados son concluyentes y confirman la hipótesis inicial planteada: solicitar un EEG como primera opción tras la ECN completa y compatible con la ME, incluyendo la apnea, permitió certificar la muerte significativamente antes que una ATC

y que una segunda ECN, con una mediana de 1,7 horas, frente a 4,3 horas de la ATC ($p<0,0001$) y 6 horas en la ECN ($p<0,0001$), acortando el periodo de observación de 6 horas recomendado en nuestro país. Analizando todos los sujetos de nuestro estudio, utilizar una prueba instrumental mostró una mediana del IDME de 2 horas frente a las 6 horas de la ECN adicional ($p<0,0001$).

Recientemente, Hoffmann y Masuhr (239), en su análisis sobre el periodo de observación en una población de 2745 pacientes en ME, encontraron que la utilización de pruebas instrumentales se realizó en un 51,7% de los casos. El EEG fue la prueba solicitada como primera opción en el 71,6% de los pacientes, seguido por el DTC en el 14,6%, mientras que la ATC no se utilizó en ningún caso. Sus resultados son similares a los nuestros, confirmando que utilizar una prueba instrumental acorta el diagnóstico de la ME, con una mediana de 1,4 horas frente a 16,5 horas cuando no se empleó ningún test complementario, si bien no se encontraron diferencias entre las pruebas de función y de flujo, con un 5,4% de EEGs que mostraron PAEC y un 5,3% de DTCs que evidenciaron persistencia de flujo.

El periodo de observación no se ha valorado adecuadamente en la literatura, como se reconoce en las últimas guías de la AAN (100). En este documento, los autores se preguntan “¿cuál es el periodo de observación adecuado que asegure que el cese de la función neurológica es permanente?”. La conclusión es que no existe evidencia para determinar un intervalo mínimo adecuado. En la actualidad, este periodo es arbitrario y extremadamente variable en cada país (92). En la revisión realizada por Citerio *et al.*(113) sobre las prácticas de diagnóstico de la ME en Europa, se describe un intervalo entre 2 y 12 horas con una mediana de 3 [2-6] horas.

Nuestro trabajo es el primero en intentar analizar de manera objetiva esta cuestión. Es importante reflejar que el valor de nuestros hallazgos tiene validez de forma exclusiva para los países, incluido España, que definen la ME como el cese de la función de todo el encéfalo, ya que utilizando el concepto de la muerte troncoencefálica, las pruebas instrumentales no tienen validez cuando la ECN es compatible con la ME.

Varelas *et al.* (229), en 2011, analizaron retrospectivamente 95 pacientes que fueron diagnosticados mediante una o dos ECNs, con el objetivo de comprobar la validez del periodo de observación recomendado, que fue de 6 horas. En 36 de ellos, se realizó una sola exploración y en 56 dos, con una media de $14,4\pm 12,9$ horas entre las dos

exploraciones, superior a nuestra media de $9,1 \pm 6$ horas (mediana de 6 horas) en los 20 casos con diagnóstico exclusivamente clínico. En ningún paciente hubo recuperación neurológica, afirmando que una única ECN fue más rápida y fácil de realizar sin posibilidad de recuperación de la función neurológica y con tasas de donación similares. Los autores concluyen que el periodo de observación podría no ser necesario. Sin embargo, en 54 pacientes se utilizaron pruebas instrumentales adicionalmente a la ECN. Posteriormente, Lutsbader *et al.* (105), revisaron 1311 pacientes mayores de 1 año en los que el diagnóstico se hizo por medio de dos ECNs, encontrando una mediana de 18,5 horas entre ellas, tres veces superior al periodo recomendado. No hubo ningún caso de recuperación neurológica, por lo que de nuevo concluyen que una única exploración podría ser suficiente, sin necesidad de un periodo de observación.

En nuestro trabajo, tampoco encontramos ningún paciente con recuperación de la función neurológica, pero nos planteamos que si una ECN completa es compatible con la ME y, una prueba instrumental realizada posteriormente muestra presencia de flujo o actividad eléctrica cerebral, entonces no sería posible certificar la ME con una única exploración. En ese caso la ECN debería considerarse un falso positivo, ya que en España y en otros muchos países, un paciente con flujo cerebral o PAEC no puede declararse legalmente muerto.

Para analizar esta posibilidad, definimos el periodo de observación ideal como aquel intervalo mínimo de tiempo desde la primera ECN completa, que asegura, con certeza absoluta, que ninguna nueva ECN ni ninguna prueba instrumental realizadas después de este periodo, pueda obtener un resultado no confirmatorio de ME.

En base a esta definición, seleccionamos únicamente los pacientes en los que, a pesar de haberse podido realizar un diagnóstico exclusivamente clínico separado por 6 horas, se optó por utilizar una prueba instrumental (grupo opcional-6h). No incluimos en este análisis los pacientes con una ECN incompleta por el riesgo de que el reflejo o test no realizado pudiera haber estado presente; aquellos con lesión infratentorial por la elevada posibilidad de mantener flujo y función supratentorial donde además la prueba fue legalmente obligatoria; y los casos con anoxia por sus características fisiopatológicas especiales donde el periodo de observación en España es de 24 horas en lugar de 6 horas (ver figura 47).

Con base en estos criterios, después de analizar las pruebas instrumentales realizadas en 397 pacientes, y empleando el score-4 en la interpretación de la ATC, encontramos que 4 EEGs mostraron PAEC y 4 ATCs mostraron flujo, a pesar de haber tenido una ECN completa y compatible con la ME. Esto significa que un 2% de los pacientes mantuvieron flujo o actividad eléctrica, a pesar de una exploración compatible con la ME, y aunque finalmente fallecieron, hubieran sido declarados muertos tras finalizar la ECN según las conclusiones del trabajo de Lutsbader *et al.* (105) y Varelas *et al.* (229).

En el análisis del tiempo entre la ECN y la realización de estas pruebas, ningún EEG realizado después de 1 hora y ninguna ATC realizada por encima de 2 horas, mostró un resultado contrario a la exploración. Teniendo en cuenta estos resultados, podríamos establecer que el periodo de observación ideal no debería ser inferior a 2 horas. Nuestra propuesta, basada en estos hallazgos, es establecer el periodo de observación en 3 horas en pacientes con una primera ECN completa, incluyendo apnea, sin factores confusores y sin evidencia de lesión primaria infratentorial, ni anoxia. Este valor es coincidente con la mediana de tiempo descrita por Citerio *et al.* (113).

Es posible que este resultado no tenga relevancia clínica. Sin embargo, la rigurosidad necesaria para la certificación de la muerte y sus importantes implicaciones sociales, legales y éticas debe hacernos cuestionar este hecho, del mismo modo que no podemos declarar la muerte de un paciente terminal hasta que no se confirma el cese irreversible de la función cardiorrespiratoria.

La revisión de los pacientes con anoxia no mostró ninguna prueba que no confirmara el diagnóstico clínico, pero dado que sólo hubo 14 casos con una ECN completa, no fue posible extraer conclusiones definitivas. Tal vez, un análisis similar con un número de pacientes más elevado, pueda justificar disminuir el periodo de observación por debajo de las 24 horas.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una lesión primaria infratentorial, encontramos que el 36% tuvieron una prueba instrumental que no fue coincidente con la ECN completa, compatible con la ME. La última prueba que no fue confirmatoria de ME por presentar PAEC, fue un EEG realizado 32,5 horas después de la ECN. Varelas *et al.* (147) describieron un paciente en el que se mantuvo el flujo supratentorial hasta 5 días después de la exploración. Estos datos confirman que en los pacientes con lesión primaria de fosa posterior es necesaria una prueba instrumental para confirmar el

fallecimiento, y no es posible establecer periodos de observación de forma segura, lo que avala las recomendaciones de la legislación española o alemana.

6.2.5. IDME y su influencia en la entrevista familiar para la donación

Nuestros resultados confirman que la única variable relacionada con un incremento en las negativas familiares para la donación en el grupo A fue un IDME superior a 6 horas ($p=0,02$). Cuando consideramos los 523 pacientes independientemente del resultado de la ECN definitiva, hubo una tendencia similar, aunque en el límite de la significación estadística ($p=0,06$).

Este estudio no tiene como objetivo conocer las causas concretas de las negativas familiares a la donación. Este planteamiento hubiera necesitado un análisis exhaustivo de los factores descritos en la literatura, incluyendo encuestas a los familiares. Así, Simpkin *et al.* (291), en una revisión sistemática de 20 estudios, describió que una mejor comprensión sobre la ME, una información adecuada sobre el proceso de la donación, separar el momento de la notificación de la muerte de la solicitud de órganos, y realizar la entrevista en un ambiente privado y por personal experimentado, fueron los factores modificables más importante relacionados con un consentimiento positivo para la donación. Siminoff *et al.* (292), en un estudio sobre más de 1000 entrevistas a familiares tras la muerte, mostraron que el mayor predictor de una negativa a la donación fue la creencia de que el paciente en vida, hubiera estado en contra. Igualmente, Hénon *et al.* (293), en un análisis llevado a cabo en Francia sobre 146 familiares que se opusieron a la donación, encontraron como causa más frecuente la negativa expresada del paciente en vida, seguido por el deseo de mantener la integridad del cuerpo y las cuestiones religiosas.

El informe del año 2016 del Council of Europe European Committee sobre donación y trasplante (294), publica cifras de negativas familiares muy variables entre países, desde el 2% en Uruguay hasta el 71% en Turquía o el 74% en Malasia. En la Unión Europea, España presentó un 15% de negativas sobre casi 3000 entrevistas familiares, uno de los valores más bajos. Hungría y Eslovaquia obtuvieron cifras inferiores al 10% y Reino Unido e Irlanda, en cambio, superaron el 35%. Nuestros datos, con un 13% en toda la población de estudio, son coherentes con las tasas de rechazo a la donación descritas en España. Sin embargo esta variabilidad internacional, refleja que los motivos son

altamente complejos y de origen multifactorial, imposibles de evaluar de forma aislada con los datos recogidos en nuestro estudio.

No obstante, Lustbader *et al.* (105) en 2011, fueron los primeros autores que relacionaron el proceso diagnóstico de la ME y la donación. En un análisis retrospectivo de 1311 pacientes procedentes de 100 hospitales del área de New York, diagnosticados de ME mediante dos ECNs, encontraron que las negativas familiares aumentaron desde el 23% cuando el IDME fue inferior a 6 horas, hasta más del 34% cuando el retraso fue superior a 20 horas. Además, el retraso diagnóstico se asoció con un descenso en el número de donantes y un mayor número de paradas cardíacas. No obstante, al igual que en nuestro trabajo, y después de aplicar un modelo de regresión logística introduciendo como covariables la edad, el sexo y la raza, encuentran que el incremento del IDME se asoció con un mayor porcentaje de negativas, aunque sin llegar a la significación estadística ($p=0,06$). En sus conclusiones, los autores justifican este hecho debido al sufrimiento experimentado por las familias al tener que esperar una mediana de 18,5 horas para confirmar la ME, valor que multiplicó por 3 el periodo de observación de 6 horas recomendado en New York.

Por su parte, Andres *et al.* (295), analizaron las diferencias en el consentimiento a la donación en un hospital de Madrid entre donantes fallecidos en ME y donantes en asistolia, estos últimos con una estancia hospitalaria significativamente más corta, pero con edades similares. Sus hallazgos mostraron que el porcentaje de negativas familiares fue inferior en los donantes en asistolia (4% frente a 24%; $p=0,01$). Concluyen que una estancia más prolongada en el hospital y una mayor incertidumbre sobre la evolución del paciente, puede predisponer en contra de la donación. En nuestro estudio, también la estancia hospitalaria fue menor en los donantes, con una mediana de 49 horas frente a 68 horas en los casos de negativa familiar ($p=0,06$). No obstante esta variable también salió del modelo de regresión logística, siendo el IDME el parámetro que tuvo una asociación más fuerte con el rechazo a la donación.

De nuevo Hoffmann y Masuhr (240), en su estudio publicado en 2015 sobre el periodo de observación, analizaron también la repercusión del IDME sobre la donación. Entre sus hallazgos, objetivaron un menor número de donantes cuando el periodo de observación se prolongó, al no utilizar ninguna prueba instrumental (70% vs 44%; $p<0,0001$). El porcentaje total de negativas a la donación fue del 35%, pero no

analizaron específicamente las entrevistas con las familias y su asociación con el periodo de observación. En nuestro trabajo, el acceso urgente a la realización de un EEG (periodo Neurofisiología 24/7) consiguió acortar el IDME por debajo de 6 horas, pero ni esta variable, ni el método elegido para certificar la ME (EEG, ATC o ECN adicional) tuvieron influencia directa sobre el resultado de la entrevista para la donación.

Si bien la asociación encontrada en nuestro estudio entre el retraso diagnóstico de la ME y el incremento de las negativas familiares a la donación es difícil de interpretar, parece razonable pensar que acortar al máximo el periodo de incertidumbre sobre el desenlace final, poniendo fin a la agonía de una situación sin esperanza y asociada a un gran sufrimiento y cansancio psicológico, tras días de estancia en el hospital, pueda tener un efecto positivo a la hora de consentir la donación.

6.2.6. ECN inicial en el diagnóstico de la ME

En cuanto a la ECN inicial, hemos encontrado algunos datos de interés. En la UCIG-B, el momento para comenzar la primera ECN dirigida a confirmar la sospecha clínica de la ME fue la desaparición del reflejo tusígeno. En base a este criterio, 1 de cada 4 exploraciones iniciales no se pudo completar, siendo necesario repetir la ECN hasta 5 veces en 1 paciente. En el 61% de los casos fue debido a la persistencia de respuesta al test de atropina y en el 7% porque el paciente aún respiraba durante la prueba de apnea. Las variables asociadas con no poder completar la primera ECN fueron la encefalopatía anóxica y la lesión primaria infratentorial como causa de la ME. El no poder completar la ECN inicial se asoció con un retraso significativo en alcanzar el diagnóstico legal de la muerte y con un mayor número de episodios de parada cardiaca, si bien no influyó en la entrevista para la donación, ni en el número de donantes.

Nuevamente, la existencia de una lesión primaria infratentorial, junto con la encefalopatía anóxica, fueron los factores relacionados con problemas durante el proceso diagnóstico, lo que pone de manifiesto las características diferenciales de estas dos patologías. Para evitar comenzar precozmente la ECN y evitar encontrar reflejos aún presentes, varios autores han propuesto utilizar un sistema de BIS como indicador del momento exacto para realizar la exploración, iniciándola cuando encuentran un valor de 0 y una tasa de supresión de 100, compatible con una señal electroencefalográfica isoelectrica (176–178).

Ninguno de los pacientes en coma arreactivo y que habían perdido todos los reflejos de tronco, pero respondieron a la atropina inicialmente o respiraron en la prueba de apnea, se recuperaron o sobrevivieron con posterioridad. Todos fallecieron.

Sin embargo, no existen opiniones a favor de certificar la ME de un paciente que respira en el test de apnea, aún sabiendo que su pronóstico es irremediamente la muerte. No encontramos diferencia conceptual entre esta situación y la de encontrar un EEG con PAEC o una ATC con evidencia de flujo sanguíneo, motivo por el que la definición garantista de ME global promulgada en nuestra legislación y apoyada por la comunidad científica en nuestro país nos parece adecuada.

El test de atropina requiere un comentario especial, ya que es otro de los puntos donde existe gran variabilidad a nivel internacional. El 35% de los países de Iberoamericana, España o Canadá, lo incluyen en sus protocolos clínicos de ME (185,296). Sin embargo, en EEUU o Reino Unido no es necesario realizarlo (100,297). Jouvett (37), en 1959, ya evidenció que los pacientes en “coma dépassé” no presentaban respuesta taquicardizante tras la inyección de dosis altas de atropina, como reflejo de la pérdida de la actividad parasimpática mediada por el núcleo bulbar del nervio vago. Por tanto, es una prueba más que garantiza el cese de la función troncoencefálica y no hubo ningún caso en el que la respuesta a la atropina no desapareciera con el tiempo. Dado que no existe otra forma de explorar el X par craneal, parece justificado su inclusión generalizada en los protocolos de ME.

Nuestros datos demuestran que, durante la ECN inicial, un 15% de los pacientes aún mantenían respuesta a la atropina, a pesar de haberse perdido el resto de los reflejos, indicando la evolución rostrocaudal del cese de la función cerebral. No obstante, la interpretación en el contexto de una fibrilación auricular rápida con una respuesta ventricular media con alta variabilidad, fue el motivo de no poder interpretar adecuadamente este test en alguno de nuestros pacientes. También la posibilidad de una ausencia de respuesta a la atropina en pacientes con marcapasos o trasplantados cardíacos (298), debería tenerse en cuenta entre los posibles factores confusores para la exploración neurológica, cuestión sobre la que no se ha llamado la atención en la literatura.

6.3. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, existe un sesgo de inclusión, puesto que sólo elegimos los pacientes que cumplieron todos los requisitos legales para certificar la muerte según criterios neurológicos. De esta manera, no podemos asegurar si algún paciente con sospecha clínica de ME, pero que no completó todos los criterios legales, hubiera podido recuperar algún reflejo o no morir. Incluir estos casos no fue posible, puesto que la mera sospecha clínica de ME no quedó reflejada en los informes clínicos de alta. Un estudio prospectivo podría haber solventado esta limitación, pero lógicamente, el periodo de estudio y el número de pacientes hubiera sido muy inferior.

No obstante, entre 2001 y 2011, se recogieron todos los casos en los que al menos hubo una ECN completa y compatible con la ME. Se encontraron 44 pacientes sobre un total de 389 (11%) donde la ECN fue compatible con la ME, pero no se pudieron completar los requisitos legales para certificar la ME. Esto fue debido a que todos ellos fallecieron por criterios cardiorrespiratorios antes de poder hacerlo, bien en el contexto de una limitación del esfuerzo terapéutico o por parada cardíaca sin respuesta a la reanimación cardiopulmonar (250).

En segundo lugar, aunque incluimos un elevado número de pacientes, todos ellos procedieron del mismo centro hospitalario y de la misma unidad del servicio de Medicina Intensiva, lo que genera una baja variabilidad en el procedimiento diagnóstico. Este hecho, se asoció con un escaso número de muertes secundarias a encefalopatía anóxica tras PCR, ya que esta patología ingresó preferentemente en la UCI cardiológica. Además, el EEG ha sido siempre la prueba instrumental de elección en nuestro hospital, por lo que los médicos especialistas en Neurofisiología Clínica encargados de su interpretación, tienen una amplia experiencia en el análisis de los registros. El hecho de que sólo en dos pacientes hubo dudas sobre el resultado de la prueba, así lo demuestra. Es posible que otros hospitales, que utilizan pruebas de flujo de forma preferente, pudieran haber tenido mayor dificultad a la hora de interpretar el EEG o hubieran aparecido más artefactos en los registros.

Además, nuestros resultados están condicionados por el procedimiento legalmente establecido en España y son difícilmente comparables con otros países donde, por ejemplo, se permite certificar la muerte con una sola exploración clínica, tienen

periodos de observación diferentes o asumen la muerte como el cese irreversible únicamente del tronco del encéfalo. Sin embargo, salvo en el empleo del DTC, nuestros resultados son superponibles a los expuestos a nivel nacional por Escudero *et al.* (133) en 2015, lo que demuestra que las prácticas de diagnóstico de ME no pueden ser muy diferentes dentro de un mismo país, al estar sujetas al mismo ordenamiento jurídico.

Un punto que no hemos evaluado es el coste que supondría el empleo rutinario de una prueba instrumental frente a una doble exploración clínica. Esta cuestión fue valorada por Varelas *et al.* (229), que comparó el coste de las pruebas instrumentales en los pacientes diagnosticados mediante una sola exploración, frente al de una mayor estancia en la UCI, al tener que esperar el periodo de observación antes de la segunda ECN. En su análisis, observó un beneficio global neto de una única ECN más una prueba instrumental. Sin embargo, la prueba instrumental no se efectuó en todos los pacientes de forma sistemática. En nuestro estudio, aunque sí se ha comprobado una disminución en el IDME cuando fue posible realizar un EEG urgente, no hemos evaluado el impacto económico de la presencia de un médico especialista en Neurofisiología Clínica 24/7.

Por último, el amplio periodo de inclusión de pacientes, casi dos décadas, puede haber generado diferencias en varios hechos. Por ejemplo, los criterios de interpretación de la ATC han ido cambiando a lo largo del tiempo, de forma que la ausencia total de contraste intracraneal, utilizada en la mayoría de nuestros pacientes, actualmente no se recomienda y ha sido sustituida por el score-4, lo que ha motivado que planteáramos una revisión de las imágenes de la ATC por un neurorradiólogo experto. Igualmente durante el estudio se ha producido una mejora tecnológica muy significativa en los equipos de TC y EEG, lo que ha facilitado la interpretación de las pruebas en los años más recientes. Por otro lado, se ha objetivado un descenso en el número de pacientes fallecidos por TCE y un aumento en el ACVA como causa de la ME, lo que ha podido tener influencia en la entrevista familiar a la donación, al ser este último grupo de pacientes de mayor edad.

A pesar de las limitaciones expuestas, nuestro estudio también tiene fortalezas. Su diseño retrospectivo ha permitido la revisión de un número muy elevado de pacientes, siendo la población homogénea en cuanto a la etiología de la ME y a la edad de inclusión, evitando el análisis de los menores de 14 años, grupo de especial dificultad diagnóstica.

La amplia utilización del EEG en nuestro centro como prueba instrumental para el diagnóstico de la ME, ha permitido seleccionar adecuadamente los pacientes con PAEC, que de otro modo podrían haberse entremezclado con registros artefactados, dificultando el análisis de los datos. Además, los cambios organizativos en el servicio de Neurofisiología Clínica durante el periodo de estudio, nos ha permitido analizar las diferencias entre el acceso urgente a un EEG o únicamente en horario de mañana. Por último, Cantabria se ha mantenido históricamente entre los puestos de cabeza en donación en España, y por ende del mundo, lo que nos ha permitido realizar un análisis adicional sobre esta cuestión.

Estas fortalezas se han traducido en que los resultados parciales de nuestro trabajo (250), fueron motivo de una editorial tras su publicación (206), y han sido citados, entre otros (171), en las últimas recomendaciones de la *American Clinical Neurophysiology Society* sobre el uso del EEG en la ME (194).

Capítulo 7. Conclusiones

1. El porcentaje de PAEC en el EEG realizado después de una ECN completa compatible con la ME, fue del 3,7%, siendo el patrón electroencefalográfico más frecuente el de tipo coma alfa o alfa-theta.
2. Los factores relacionados con un resultado no confirmatorio de ME en el EEG fueron el origen primario infratentorial de la lesión cerebral y una edad inferior a 50 años. No obstante, la PAEC no fue exclusiva del daño infratentorial primario, apareciendo en el 1,1% de pacientes con lesión supratentorial, especialmente en HSA.
3. El porcentaje de ATCs con resultado no confirmatorio de ME tras una ECN completa compatible fue del 39,6%. Aplicando de forma retrospectiva el score-4 a todos los pacientes, este porcentaje descendió hasta el 18,9%, todavía muy superior al obtenido mediante EEG. En este caso, el único factor asociado con un resultado no compatible con el paro circulatorio cerebral fue el origen primariamente infratentorial de la lesión cerebral causante de la ME.
4. Realizar un EEG como primera prueba instrumental tras obtener una ECN completa compatible con la ME, permitió confirmar legalmente el diagnóstico antes que empleando una ATC, acortando significativamente el periodo de observación de 6 horas recomendado en casos de diagnóstico exclusivamente clínico.
5. La existencia de pruebas instrumentales que no confirman la ME realizadas tras una ECN completa compatible con la ME, sugiere que el diagnóstico exclusivamente clínico con tan sólo una ECN podría ser insuficiente.
6. Un retraso en el diagnóstico de ME mayor de 6 horas desde la ECN definitiva afectó al resultado de la entrevista familiar para la donación de órganos, con un incremento en las negativas familiares.
7. El periodo de observación de 6 horas recomendado en nuestra legislación para repetir una segunda ECN en los casos de diagnóstico de ME no complicado (descartando lesión infratentorial, condiciones que dificultan el diagnóstico clínico y anoxia) podría acortarse con seguridad hasta 3 horas.

8. La ausencia de disponibilidad urgente de Neurofisiología Clínica 24/7 incrementó el uso de la ATC y del diagnóstico exclusivamente clínico para poder certificar la ME. La presencia de una guardia de Neurofisiología Clínica 24/7 permitió alcanzar el diagnóstico legal de la ME antes de 6 horas en un porcentaje significativamente más alto que cuando solo hubo acceso a Neurofisiología Clínica en jornada de mañana 7/5, si bien no hubo una influencia directa en el resultado de la entrevista familiar para la donación.
9. En 1 de cada 4 pacientes la ECN inicial no pudo completarse, siendo la respuesta al test de atropina la principal causa. Teniendo en cuenta que, a diferencia de España, el test de atropina no es una prueba necesaria en muchos países, sugerimos replantear su inclusión de forma generalizada en los protocolos diagnósticos de ME, puesto que su positividad tiene el mismo significado que el resto de reflejos troncoencefálicos.
10. Las variables asociadas con no poder completar la primera ECN fueron la encefalopatía anóxica y la lesión primaria infratentorial como causa de la ME. El no poder completar la ECN inicial se asoció con un retraso significativo en alcanzar el diagnóstico legal de muerte y con un mayor número de episodios de parada cardiaca, si bien no influyó en la entrevista para la donación ni en el número de donantes.

Capítulo 8. Bibliografía

1. Real Decreto 1723/2012, de 28 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. [consultado el 03/07/2017]. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2012/12/29/pdfs/BOE-A-2012-15715.pdf>
2. Escudero D. Diagnóstico de muerte encefálica. *Med Intensiva*. 2009; 33(4):185–95.
3. Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. 13a Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1992. p. 387.
4. Greer DM, Wang HH, Robinson JD, Varelas PN, Henderson GV, Wijidicks EF. Variability of brain death policies in the United States. *JAMA Neurol*. 2016; 73(2):213.
5. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, *et al*. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med*. 2014; 40(6):788–97.
6. Lewis A, Greer D. Current controversies in brain death determination. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(8):505-509.
7. Bernat JL. Controversies in defining and determining death in critical care. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(3):164–73.
8. Powner DJ, Ackerman BM, Grenvik A. Medical diagnosis of death in adults: historical contributions to current controversies. *Lancet*. 1996; 348(9036):1219–23.
9. Machado C. The concept of brain death did not evolve to benefit organ transplants. En: *Brain Death: A Reappraisal*. New York, NY: Springer New York; 2007. p. 1–20.
10. Tan SY, Yeow ME. René Laennec (1781-1826): inventor of the stethoscope. *Singapore Med J*. 2005; 46(3):106–7.
11. Bouchut E. *Traité des signes de la mort et des moyens de prévenir les enterrements prématurés*. Paris: Bailliere; 1849.
12. Richardson BW. The absolute signs and proofs of death. *Proc Med Soc Lond*. 1888; 12:100–17.
13. Leyden E. Beiträge und untersuchungen zur physiologie und pathologie des gehirns. *Virchows Archiv*. 1866; 37(4):519–59.

14. Jalland. Cerebral abscess secondary to ear disease; trephining; death. *Lancet*. 1892; 139:527.
15. Horsley V. On the mode of death in cerebral compression and its prevention. *Q Med J*. 1894; 2:306–9.
16. Duckworth D. Some cases of cerebral disease in which the function of respiration entirely ceases for some hours before that of the circulation. *Edinburgh Med J*. 1898; 3:145–52.
17. Macewen W. Pyogenic infective diseases of the brain and spinal cord: meningitis, abscess of the brain, infective sinus thrombosis. Glasgow: Maclehose. 1893.
18. Fodstad H, Kelly PJ, Buchfelder M. History of the Cushing reflex. *Neurosurgery*. 2006; 59(5):1132–7.
19. Cushing H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci*. 1902; 124:375–400.
20. Cushing H. The blood pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Am J M Sc*. 1903; 125:1017.
21. Moniz E. Liencephalographie arterielle, son importance dans la location des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol*. 1927; 2:72–90.
22. Berger H. Uber das electrenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929; 87:527–570.
23. Sugar O, Gerard RW. Anoxia and brain potentials. *J Neurophysiol*. 1938; 1(6):558–72.
24. Van Harreveld A. The electroencephalogram after prolonged brain asphyxiation. *J Neurophysiol*. 1947;10(5):361–70.
25. Ibsen B. The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proc R Soc Med*. 1954; 47(1):72–4.
26. Pernick M. Brain death in a cultural context. En: Youngner S, Arnold R, Schapiro R, editors. *The Definition of Death: Contemporary Controversies*. Baltimore: JHU Press; 1999.
27. Kinnaert P. Some historical notes on the diagnosis of death--the emergence of the brain death concept. *Acta Chir Belg*. 2009; 109(3):421–8.
28. Riishede J ES. Angiographic changes in sudden and severe herniation of brain stem through tentorial incisure; report of five cases. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1953; 70(3):399–409.

29. Horwitz NH, Dunsmore RH. Some factors influencing the nonvisualization of the internal carotid artery by angiography. *J Neurosurg.* 1956; 13:155–64.
30. Lecuire J, Rougemont, Descotes J JM. Data concerning cerebral circulatory arrest. (Value of the atropine test). *Neurochirurgie.* 1962; 8:158–67.
31. Lofstedt S, Von Reis G. Intracranial lesions with abolished passage of x-ray contrast through the internal carotid arteries. *Opusc Med.* 1956; 8:199–202.
32. Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). *Rev Neurol (Paris).* 1959; 101(1):3–15.
33. Mollaret P, Pocidalo JJ. Le Centre de Reanimation Respiratoire de L'Hopital Claude-Bernat, Paris. *Postgrad Med J.* 1961; 37(423):2–6.
34. Mollaret P, Bertrand I MH. Coma depasse et necroses nerveuses centrales massives. *Rev Neurol.* 1959; 101:116–39.
35. Wertheimer P, Jouvét M, Descotes J. Diagnosis of death of the nervous system in comas with respiratory arrest treated by artificial. *Press Med.* 1959; 67(3):87–8.
36. Descotes J, Jouvét M. The limits of respiratory reanimation; the diagnosis of death of the central nervous system in comas with respiratory arrest. *Anesth Analg (Paris).* 1959; 16(2):344–52.
37. Jouvét M. Diagnostic électro-sous-cortico-graphique de la mort du système nerveux central au cours de certains comas. *EEG Clin Neurophysiol.* 1959; 11:805–8.
38. Pie XII : Réponses du Pape Pie XII à quelques questions importantes concernant la «réanimation». *Discorsi ai Medici.* Rome, Orizzente Medico. 1959: 608-18.
39. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1960; 36(149):1–193.
40. Mitchell OC, Torre ED, Alexander Jr E, Davis Jr CH. The nonfilling phenomenon during angiography in acute intracranial hypertension: report of 5 cases and experimental study. *J Neurosurg.* 1962; 19(9):766-74.
41. Zoll PM, Paul MH, Linenthal AJ, Norman LR GW. The effects of external electric currents on the heart: control of cardiac rhythm and induction and termination of cardiac arrhythmias. *Circulation.* 1956; 14(5):745–56.
42. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG Closed-chest cardiac massage. *JAMA.* 1960; 173:1064–7.
43. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-cardiac massage in man. *JAMA.* 1961; 176(7):574-6.

44. Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication. *Siglo Med.* 1937; 97:296–297.
45. Maganto Pavón E. Historia del Trasplante Renal. En: González Martín M, García Buitrón JM, editors. *Trasplante Renal*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2000. p. 1–13.
46. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J AB. An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects. *Press Med.* 1953; 61:1419–1423.
47. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH GW. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA.* 1956; 160(4):277–82.
48. Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KN, Von Hermann G, Brittain RS, Waddell WR DF. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obs.* 1963; 117:659–76.
49. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man: report of the initial case. *Jama.* 1963; 186(12):1065-74.
50. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41:1271–4.
51. Machado C. The first organ transplant from a brain-dead donor. *Neurology.* 2005; 64(11):1938–42.
52. Anonymous. Renal transplantation from mortally injured man. *Lancet.* 1963; 2:294.
53. Alexandre GPJ. From the early days of human kidney allotransplantation to prospective xenotransplantation. En: Terashi PL, ed. *History of transplantation: twenty-five recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.
54. Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. *Ethics in medical progress: with special reference to transplantation*. Boston: Little, Brown, 1966.
55. Ross LF, Thistlethwaite Jr JR. The 1966 Ciba Symposium on Transplantation Ethics: 50 Years Later. *Transplantation.* 2016 Jun 1;100(6):1191-7
56. Giacomini M. A change of heart and a change of mind? Technology and the redefinition of death in 1968. *Soc Sci Med.* 1997; 44(10):1465–82.

57. Murray JE. Organ transplantation: the practical possibilities. En: Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. Ciba Foundation Symposium-Ethics in medical progress: with special reference to transplantation. Boston: Little, Brown, 1966. pp. 54-77.
58. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. JAMA. 196; 205(6):337-40.
59. De Georgia MA. History of brain death as death: 1968 to the present. J Crit Care 2014; 29(4):673-8.
60. Wijdicks E. The neurologist and Harvard criteria for brain death. Neurology. 2003; 61(7):970-6.
61. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966; 274(24):1354-60.
62. Beecher HK. Ethical problems created by the hopelessly unconscious patient. N Engl J Med. 1968; 278(26):1425-30.
63. Beecher HK. After the definition of irreversible coma. N Engl J Med. 1969; 281(19):1070-1.
64. Rosoff SD SR. The EEG in establishing brain death. A 10-year report with criteria and legal safeguards in the 50 states. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1968; 24(3):283-4.
65. Silverman D, Masland RL, Saunders MG, Schwab RS. Irreversible coma associated with electrocerebral silence. Neurology. 1970; 20(6):525-33.
66. Mohandas A, Chou SN. Brain death. A clinical and pathological study. J Neurosurg 1971; 35(2):211-8.
67. 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.
68. Smith M. Brain death: The United Kingdom perspective. Semin Neurol. 2015; 35(2):145-51.
69. An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. JAMA. 1977; 237:982-6.
70. Black PM. Brain death (first of two parts). N Engl J Med. 1978; 299(7):338-44.
71. Black PM. Brain death (second of two parts). N Engl J Med. 1978; 299(8):393-401.

72. Wijdicks EF. The transatlantic divide over brain death determination and the debate. *Brain*. 2012; 135(4):1321–31.
73. Jennett B, Gleave J, Wilson P. Brain death in three neurosurgical units. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6263):533–9.
74. Pallis C. ABC of brain stem death. Prognostic significance of a dead brain stem. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286:123–4.
75. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Defining death: a report on the medical, legal and ethical issues in the determination of death. Washington, DC: Government Printing Office, 1981.
76. 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(19):2184–6.
77. Bernat JL, Culver CM, Gert B. On the definition and criterion of death. *Ann Intern Med*. 1981; 94(3):389–94.
78. Truog RD, Fackler JC. Rethinking brain death. *Crit Care Med*. 1992; 20(12):1705-13.
79. Black PM, Zervas NT. Declaration of brain death in neurosurgical and neurological practice. *Neurosurgery*. 1984; 15(2):170–4.
80. Wikler D WA. Appropriate confusion over brain death; *JAMA*. 1989; 261(15):2246.
81. Youngner SJ, Landefeld CS, Coulton CJ, Juknialis BW, Leary M. Brain death and organ retrieval: a cross-sectional survey of knowledge and concepts among health professionals. *JAMA*. 1989; 261(15):2205–10.
82. Tomlinson T. Misunderstanding death on a respirator. *Bioethics*. 1990; 4(3):253–64.
83. Report of special Task Force. Guidelines for the Determination of Brain Death in Children. *Pediatrics*. 1987; 80(2):298–300.
84. Wijdicks EF. Determining brain death in adults. *Neurology*. 1995; 45(5):1003–11.
85. Guideline Three: minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol*. 1994; 11(1):10-3.

86. Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, Ghobrial MW, Ross ER. Electroencephalographic activity after brain death. *Arch Neurol*. 1987; 44(9):948–54.
87. Bluemke DA, Chambers TP. Spiral CT angiography: an alternative to conventional angiography. *Radiology*. 1995; 195(2):317-9.
88. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *Am J Neuroradiol*. 1998; 19(4):641–7.
89. Matis G, Chrysou O, Silva D, Birblis T. Brain death: history, updated guidelines and unanswered questions. *Internet J Neurosurg*. 2012; 8(1):1–3.
90. Pearson IY. Australia and New Zealand Intensive Care Society Statement and Guidelines on Brain Death and Model Policy on Organ Donation. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23:104–8.
91. Canadian Neurocritical Care Group. Guidelines for the diagnosis of brain death. Canadian Neurocritical Care Group. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26(1):64–6.
92. Wijdicks EF. Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*. 2002; 58:20–5.
93. Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: a comparison of national guidelines. *J Neurol*. 1999; 246(6):432–7.
94. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*. 2001; 344(16):1215–21.
95. Capron A. Brain death — Well settled yet still unresolved. *N Engl J Med*. 2001; 344(16):1244–6.
96. President’s Council on Bioethics. Controversies in the Determination of Death: A White Paper by the President’s Council on Bioethics. The President’s Council on Bioethics.
97. Bernat JL. Contemporary controversies in the definition of death. *Prog Brain Res*. 2009; 177:21–31.
98. Karakatsanis KG. “Brain death”: should it be reconsidered? *Spinal Cord*. 2008; 46(6):396–401.
99. Miller FG, Truog RD. The incoherence of determining death by neurological criteria: a commentary on “Controversies in the determination of death”, a White Paper by the President’s Council on Bioethics. *Kennedy Inst Ethics J*. 2009; 19(2):185–93.

100. Wijdicks E, Varelas P, Gronseth G, Greer D. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74(23):1911–8.
101. Escudero D, Otero J, Marqués L, Parra D, Gonzalo JA, Albaiceta GM, *et al*. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care*. 2009; 11(2):261–71.
102. Frampas E, Videcoq M, De Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, *et al*. CT angiography for brain death diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2009; 30(8):1566–70.
103. Care RP. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: An update of the 1987 Task Force Recommendations. *Pediatrics*. 2011; 128(3):e720–40.
104. Wijdicks EF. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology*. 2010; 75(1):77–83.
105. Lustbader D, O'Hara D, Wijdicks EF, MacLean L, Tajik W, Ying A, *et al*. Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology*. 2011; 76(2):119–24.
106. Webb AC, Samuels OB. Reversible brain death after cardiopulmonary arrest and induced hypothermia. *Crit Care Med*. 2011; 39(6):1538–42.
107. Streat S. “Reversible brain death”--is it true, confounded, or “not proven”? *Crit Care Med*. 2011; 39(6):1601-3.
108. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. There is no reversible brain death. *Crit Care Med*. 2011; 39(9):2204–5; author reply 2206.
109. Lang CJG. There is no reversible brain death. *Crit Care Med*. 2011; 39(9):2205–6; author reply 2206.
110. Frank J, Goldenberg F, Ardelt A. Brain death: the contemporary neurological imperative. *Crit Care Med*. 2011; 39(11):2589; author reply 2589-90.
111. Truog RD, Miller FG. “Brain death” is a useful fiction. *Crit Care Med*. 2012; 40(4):1393-4; author reply 1394.
112. Rady MY, Verheijde JL. Practice variability in brain death determination: A call to action. *Neurology*. 2014; 82(22):2040–1.
113. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, Smith M. Variability in brain death determination in Europe: Looking for a solution. *Neurocrit Care*. 2014;21(3):376–82.

114. Pandey A, Sahota P, Nattanmai P, Newey CR. Variability in diagnosing brain death at an academic medical center. *Neurosci J*. 2017; 2017:1–7.
115. Wahlster S, Wijdicks EF, Patel PV, Greer DM, Hemphill JC, Carone M, *et al*. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology* 2015; 84(18):1870–1879.
116. Wang HH, Varelas PN, Henderson G V., Wijdicks EFM, Greer DM. Improving uniformity in brain death determination policies over time. *Neurology*. 2017; 88(6):562–8.
117. Lewis A, Pope TM. Physician power to declare death by neurologic criteria threatened. *Neurocrit Care*. 2017; 26(3):446–449.
118. Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation*. 2014; 97(3):258–64.
119. Smith M. Brain death: Time for an international consensus. *Br J Anaesth*. 2012; 108(suppl. 1):6–9.
120. Smith M, Citerio G. Death determined by neurological criteria: the next steps. *Intensive Care Med*. 2017; Jan 24:1-3.121.
121. Bernat JL. Comment: Is international consensus on brain death achievable? *Neurology*. 2015; 84(18):1878.
122. Iriarte J, Palma JA, Kufova E, De Miguel MJ. Muerte cerebral: ¿es un término adecuado? *Neurologia*. 2012; 27(1):16–21.
123. Nair-Collins M. Taking science seriously in the debate on death and organ transplantation. *Hastings Cent Rep*. 2015; 45(6):38-48.
124. Truog RD, Miller FG. Defining death: The importance of scientific candor and transparency. *Intensive Care Med*. 2014; 40(6):885–7.
125. Wijdicks EF. Brain death guidelines explained. *Semin Neurol*. 2015; 35(2):105–15.
126. Kompanje EJO, de Groot YJ, Bakker J. Is organ donation from brain dead donors reaching an inescapable and desirable nadir? *Transplantation*. 2011; 91(11):1177–80.
127. Kramer AH, Zygun D a, Doig CJ, Zuege DJ. Incidence of neurologic death among patients with brain injury: a cohort study in a Canadian health region. *CMAJ*. 2013; 185(18):E838-45.

128. Salih F, Finger T, Vajkoczy P, Wolf S. Brain death after decompressive craniectomy: Incidence and pathophysiological mechanisms. *J Crit Care*. 2017; 39:205–8.
129. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, Antonelli M. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1661–71.
130. De Tourtchaninoff M, Hantson P, Mahieu P, Guérit JM. Brain death diagnosis in misleading conditions. *QJM*. 1999;92(7):407–14.
131. De La Rosa G, Domínguez-Gil B, Matesanz R, Ramón S, Alonso-Álvarez J, Araiz J, *et al*. Continuously evaluating performance in deceased donation: The Spanish Quality Assurance Program. *Am J Transplant*. 2012; 12(9):2507–13.
132. Sprung CL, Cohen SL, Sjökvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, *et al*. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. *JAMA*. 2003; 290(6):790–7.
133. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, Sanmartín A, Perez-Basterrechea M, Gea J, *et al*. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia*. 2015; 70(10):1130-9.
134. Escudero D, Otero J. Avances clínicos y legales en el diagnóstico de muerte encefálica durante la década de los trasplantes en España. *Nefrología*. 2001; 21 Suppl 4:30–40.
135. Spinello IM. Brain Death Determination. *J Intensive Care Med*. 2013; 30(6):326–37.
136. Altet E, Toral D. Fundamentos diagnósticos y terapéuticos en TCE grave: Pautas para minimizar el desarrollo de la lesión secundaria. En: Quesada A y Rabanal JM, editores. Actualización en el manejo del trauma grave. Madrid: Ergon; 2006. p. 167-82.
137. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012; 20:12.
138. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J. Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. *Neurología*. 2015; 30(1):16–22.
139. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience*. 2004; 129(4):1021–9.

140. Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. *New Horiz.* 1995; 3(3):366–75.
141. Salih F, Holtkamp M, Brandt SA, Hoffmann O, Masuhr F, Schreiber S, *et al.* Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients developing brain death. *J Crit Care.* 2016; 34:1–6.
142. Wijdicks EF. Determining Brain. *Contin (Minneap Minn).* 2015; 21(5):1411–24.
143. Walker AE, Diamond EL, Moseley J. The neuropathological findings in irreversible coma. A critique of the “respirator”. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1975; 34(4):295–323.
144. Oehmichen M. Brain death: neuropathological findings and forensic implications. *Forensic Sci Int.* 1994; 69(3):205–19.
145. Hekmatpanah J. Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1970; 32(1):21–9.
146. Palmer S, Bader MK. Brain tissue oxygenation in brain death. *Neurocrit Care* 2005; 2(1):17–22.
147. Varelas PN, Brady P, Rehman M, Afshinnik A, Mehta C, Abdelhak T, *et al.* Primary Posterior Fossa Lesions and Preserved Supratentorial Cerebral Blood Flow: Implications for Brain Death Determination. *Neurocrit Care.* 2017 Aug 21:1-8.
148. Varelas PN, Lewis A, Varelas N. Modern Approach to Brain Death. *Semin Neurol.* 2016; 36:625–30.
149. Hantson P, Guerit JM, de Tourtchaninoff M, Deconinck B, Mahieu P, Dooms G, *et al.* Rabies encephalitis mimicking the electrophysiological pattern of brain death. A case report. *Eur Neurol.* 1993; 33(3):212–7.
150. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med.* 2000; 26(8):1144–6.
151. Vargas F, Hilbert G, Gruson D, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Fulminant Guillain-Barre syndrome mimicking cerebral death: case report and literature review. *Intensive Care Med.* 2000; 26(5):623–7.
152. John J, Gane BD, Plakkal N, Aghoram R, Sampath S. Snake bite mimicking brain death. *Cases J.* 2008; 1(1):16.
153. Bernard V, Van Pesch V, Hantson P. Guillain-Barre syndrome mimicking brain death pattern: a poorly reversible condition. *Acta Neurol Belg.* 2010; 110(1):93–6.

154. Liik M, Puksa L, Lütts SM, Haldre S, Taba P. Fulminant inflammatory neuropathy mimicking cerebral death. *BMJ Case Rep.* 2012 Jul 20;bcr1020114906.
155. Vivekananda U, Hirsch NP, Kullmann DM, Alvarez D, Phadke R, Howard RS. Vasculitis of the central and peripheral nervous system mimicking brain death. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012; 114(4):399–401.
156. Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila).* 2012; 50(2):141–4.
157. Ostabal AM. Guillain-Barre syndrome mimicking encephalic death. *Med Clin (Barc).* 2014; 143(9):424–5.
158. Dayal M, Prakash S, Verma PK, Pawar M. Neurotoxin envenomation mimicking brain death in a child: A case report and review of literature. *Indian J Anaesth.* 2014; 58(4):458–60.
159. Kung NH, Dhar R, Keyrouz SG. Diffuse leptomeningeal carcinomatosis mimicking brain death. *J Neurol Sci.* 2015; 352(1):132–4.
160. Ravikumar S, Poysophon P, Poblete R, Kim-Tenser M. A case of acute motor axonal neuropathy mimicking brain death and review of the literature. *Front Neurol.* 2016; 7:63.
161. Freund B, Hayes L, Rivera-Lara L, Sumner C, Chaudhry V, Chatham-Stephens K, *et al.* Adult intestinal colonization botulism mimicking brain death. *Muscle Nerve.* 2017 May 13.
162. Machado C. Diagnosis of brain death. *Neurol Int.* 2010; 2(1):7–13.
163. Cameron EJ, Bellini A, Damian MS, Breen DP. Confirmation of brainstem death. *Pract Neurol.* 2016; 16(2):129–35.
164. Morenski JD, Oro JJ, Tobias JD, Singh A. Determination of death by neurological criteria. *J Intensive Care Med.* 2003; 18(4):211–21.
165. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 1994; 331:1756–60.
166. Grattan-Smith PJ, Butt W. Suppression of brainstem reflexes in barbiturate coma. *Arch Dis Child.* 1993; 69(1):151–2.
167. Martínez-Roldán A, Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J. Movimientos después de la muerte encefálica. *Med Intensiva.* 2015; 39(3):194–5.
168. Wijdicks EF, Rabinstein AA, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: Contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology.* 2008; 71(16):1240–4.

169. Yee AH, Mandrekar J, Rabinstein AA, Wijdevicks EFM. Predictors of apnea test failure during brain death determination. *Neurocrit Care*. 2010; 12(3):352
170. Dhanwate A. Brainstem death: A comprehensive review in Indian perspective. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18(9):596.
171. Kramer AH. Ancillary testing in brain death. *Semin Neurol*. 2015; 35(2):125–38.
172. Heran MK, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci*. 2008; 35(4):409–19
173. Young GB, Lee D. A critique of ancillary tests for brain death. *Neurocrit Care*. 2004; 1(4):499–508.
174. Facco E, Machado C. Evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 550:175–87.
175. Wennervirta J, Salmi T, Hynynen M, Yli-Hankala A, Koivusalo A-M, Van Gils M, *et al*. Entropy is more resistant to artifacts than bispectral index in brain-dead organ donors. *Intensive Care Med*. 2007; 33(1):133–6.
176. Escudero D, Otero J, Muniz G, Gonzalo JA, Calleja C, Gonzalez A, *et al*. The Bispectral Index Scale: its use in the detection of brain death. *Transplant Proc*. 2005; 37(9):3661–3.
177. Misis M, Raxach JG, Molto HP, Vega SM, Rico PS. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. *Transplant Proc*. 2008; 40(5):1279–81.
178. Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer P, Langeron O, Coriat P, Riou B. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28(4):419–25.
179. Juncos JM, Velarde JC. Valor diagnóstico de la angiografía cerebral en la confirmación de la muerte encefálica. Ventajas e inconvenientes. *Medicina Intensiva*. 2000; 24(3):135–41.
180. Escudero D, Otero J, Quindos B, Vina L. Transcranial Doppler ultrasound in the diagnosis of brain death. Is it useful or does it delay the diagnosis? *Med Intensiva*. 2015; 39(4):244–50.
181. Calleja S, Tembl JJ, Segura T. Recommendations of the use of transcranial Doppler to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support of brain death. *Neurologia*. 2007; 22(7):441–7.
182. Monteiro LM, Bollen CW, Van Huffelen AC, Ackerstaff RGA, Jansen NJG, Van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: A meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2006; 32(12):1937–44.

183. Luchtmann M, Beuing O, Skalej M, Kohl J, Serowy S, Bernarding J, *et al.* Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography in brain death. *Sci Rep.* 2014; 4:3659.
184. Luchtmann M, Bernarding J, Beuing O, Kohl J, Bondar I, Skalej M, *et al.* Controversies of diffusion weighted imaging in the diagnosis of brain death. *J Neuroimaging.* 2013; 23(4):463–8.
185. Escudero D, Matesanz R, Soratti CA, Flores JI. Muerte encefálica en Iberoamérica. *Med Intensiva.* 2009; 33(9):415–23.
186. Vicenzini E, Pro S, Pulitano P, Rocco M, Spadetta G, Zarabla A, *et al.* Current practice of brain death determination and use of confirmatory tests in an Italian University hospital: a report of 66 cases. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(5):485–91.
187. Tavakoli SAH, Khodadadi A, Saein ARA, Bahrami-Nasab H, Hashemi B, Tirgar N, *et al.* EEG abnormalities in clinically diagnosed brain death organ donors in Iranian tissue bank. *Acta Med Iran.* 2012; 50(8):556–9.
188. Su Y, Yang Q, Liu G, Zhang Y, Ye H, Gao D, *et al.* Diagnosis of brain death: confirmatory tests after clinical test. *Chin Med J (Engl).* 2014; 127(7):1272–7.
189. Orban JC, Ferret E, Jambou P, Ichai C. Confirmation of brain death diagnosis: A study on French practice. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015; 34(3):145–50.
190. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: The role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Can J Anesth Can d'anesthésie.* 2006; 53(6):620–7.
191. Guignard NG, Gardner AI, Baker S, Van Heerden P V. Brain death determination in Australia and New Zealand: a survey of intensive care units. *Crit Care Resusc.* 2011; 13(4):271–3.
192. Ramos-Argüelles F, Morales G, Egozcue S, Pabón RM, Alonso MT. Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An Sist Sanit Navar.* 2009; 32 Suppl 3:69–82.
193. Chatrian GE, Bergamini L, Dondey M *et al.* A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1974; 37:538–548.
194. Stecker MM, Sabau D, Sullivan L, Das RR, Selioutski O, Drislane FW, *et al.* American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(4):324–7.

195. Kroeger D, Florea B, Amzica F. Human brain activity patterns beyond the isoelectric line of extreme deep coma. *PLoS One*. 2013; 8(9):1–13.
196. Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiol Clin*. 2015; 45(1):97–104.
197. Luccas FJ, Braga NI, Silvado CE. Technical recommendations for the electroencephalogram (EEG) recording in suspected brain death. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56(3B):697–702.
198. Rimmele T, Malhiere S, Ben Cheikh A, Boselli E, Bret M, Ber C-E, *et al*. The electroencephalogram is not an adequate test to confirm the diagnosis of brain death. *Can J Anaesth*. 2007; 54(8):652–6.
199. Meinitzer A, Kalcher K, Gartner G, Halwachs-Baumann G, März W, Stettin M. Drugs and brain death diagnostics: Determination of drugs capable of inducing EEG zero line. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(12):1732–8.
200. Powner DJ. Drug-associated isoelectric EEGs. A hazard in brain-death certification. *JAMA*. 1976; 236(10):1123.
201. Kirshbaum RJ, Carollo VJ. Reversible iso-electric EEG in barbiturate coma. *JAMA*. 1970; 212(7):1215.
202. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology*. 1995; 83(5):980–5; discussion 27A.
203. Hagihira S. Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth*. 2015; 115 Suppl:i27–31.
204. Belze O, Remerand F, Pujol A, Fusciardi J. Hyperammonaemic encephalopathy and a flat electroencephalogram caused by valproic acid. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(8):1084.
205. Deliyannakis I, Ioannou F, Davaroukas A. Brain stem death with persistence of bioelectrical activity of the cerebral hemispheres. *Clin Electroencephalogr*. 1975; 6(2):75–9.
206. Van Dijk JG. Testing brain death: A trying condition. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(12):2286–7.
207. Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, *et al*. Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109(39):624–30.

208. Chakraborty S, Dhanani S. Guidelines for Use of Computed Tomography Angiogram as an Ancillary Test for Diagnosis of Suspected Brain Death. *Can Assoc Radiol J*. 2017; 68(2):224–8.
209. Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *J Neuroradiol*. 2011; 38(1):36–9.
210. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Walecka A, Sołek-Pastuszka J, Rowiński O, Walecki J. CT angiography in the diagnosis of brain death. *Polish J Radiol*. 2014; 79(1):417–21.
211. Combes J-C, Chomel A, Ricolfi F, d'Athis P, Freysz M. Reliability of Computed Tomographic Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Transplant Proc*. 2007; 39(1):16–20.
212. Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, Buss CH, Howatson A, Pace NL, *et al*. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3(3):1–75.
213. Kramer AH, Roberts DJ. Computed Tomography Angiography in the Diagnosis Of Brain Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. 2014; 21(3):539–50.
214. Brasil S, Bor-Seng-Shu E, de-Lima-Oliveira M, K. Azevedo M, J. Teixeira M, Bernardo L, *et al*. Role of computed tomography angiography and perfusion tomography in diagnosing brain death: A systematic review. *J Neuroradiol*. 2016; 43(2):133–40.
215. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care*. 2009; 11(2):272–5.
216. Flowers WMJ, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J*. 2000; 93(4):364–70.
217. Quesnel C, Fulgencio J-P, Adrie C, Marro B, Payen L, Lember N, *et al*. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2129–35.
218. Real Decreto 426/1980 de 22 de febrero, por el que se desarrolla la Ley 30/1979 de 27 de octubre sobre Extracción y Trasplante de Órganos. [consultado el 07/02/2017]. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/1980/03/13/pdfs/A05705-05707.pdf>
219. 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. [consultado 03/07/2017]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2000/01/04/pdfs/A00179-00190.pdf>
220. Machado C, Kerein J, Ferrer Y, Portela L, de la C Garcia M, Manero JM. The concept of brain death did not evolve to benefit organ transplants. *J Med Ethics*. 2007; 33(4):197–200.
 221. Memoria actividad de donación de la Organización Nacional de Trasplantes. Año 2016. [consultado el 13/09/2017]. Disponible en:
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Donación%202016.pdf>
 222. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, Marazuela R. How Spain Reached 40 Deceased Organ Donors per Million Population. *Am J Transplant*. 2017; 17(6):1447–54.
 223. Le Nobin J, Pruvot FR, Villers A, Flamand V, Bouye S. Opposition des familles aux dons d'organes: Analyse rétrospective des causes de refus dans un centre régional de prélèvement. *Prog en Urol*. 2014; 24(5):282–7.
 224. Hulme W, Allen J, Manara AR, Murphy PG, Gardiner D, Poppitt E. Factors influencing the family consent rate for organ donation in the UK. *Anaesthesia*. 2016; 71(9):1053–63.
 225. Domínguez J, Rojas JL. Presumed consent legislation failed to improve organ donation in Chile. *Transplant Proc*. 2013; 45(4):1316–7.
 226. Kumar V, Ahlawat R, Gupta AK, Sharma RK, Minz M, Sakhuja V, *et al*. Potential of organ donation from deceased donors: Study from a public sector hospital in India. *Transpl Int*. 2014; 27(10):1007–14.
 227. Kompanje EJO. Families and brain death. *Semin Neurol*. 2015; 35(2):169–73.
 228. Vincent A, Logan L. Consent for organ donation. *Br J Anaesth*. 2012; 108(suppl. 1):80–7.
 229. Varelas PN, Rehman M, Abdelhak T, Patel A, Rai V, Barber A, *et al*. Single brain death examination is equivalent to dual brain death examinations. *Neurocrit Care*. 2011; 15(3):547–53.
 230. Joffe AR, Rady MY, Verheijde JL. Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology*. 2011; 77(13):1314-6; author reply 1315–6.
 231. Burkle CM, Sharp RR, Wijidicks EF. Why brain death is considered death and why there should be no confusion. *Neurology*. 2014; 83(16):1464–9.

232. Bernat JL, Larriviere D. Areas of persisting controversy in brain death. *Neurology*. 2014; 83(16):1394–5.
233. Segal E. Religious objections to brain death. *J Crit Care*. 2014; 29(5):875–7.
234. Brugger EC. Are brain dead individuals dead? Grounds for reasonable doubt. *J Med Philos*. 2016; 41(3):329–50.
235. Shemie SD. Brain arrest to neurological determination of death to organ utilization: the evolution of hospital-based organ donation strategies in Canada. *Can J Anaesth*. 2006; 53(8):747–52.
236. Barrass L, Sherrington A, Mandersloot G, Healy M. A survey of current practice and attitudes surrounding the use of ancillary tests in the diagnosis of brainstem death in neurocritical care units in the UK. *J Intensive Care Soc*. 2013; 14(3):250–4.
237. Sung G, Greer D. The case for simplifying brain death criteria. *Neurology*. 2011; 76(2):113–4.
238. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J. Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology*. 2011; 77(13):1314; author reply 1315–6.
239. Citerio G, Murphy PG. Brain Death: The European Perspective. 2015; 1(212):139–45.
240. Hoffmann O, Masuhr F. Use of observational periods or ancillary tests in the determination of brain death in Germany. *Eur Neurol*. 2015; 74(1–2):11–7.
241. Schulz-Stubner S, Kehl F. Problems with determination of brain death using cerebral angiography as an ancillary test. *Crit Care Med*. 2012; 40(3):1039–40.
242. Población Cantabria 2013. Instituto Cántabro de Servicios Sociales [consultado el 10/10/2016]. Disponible en:
<http://www.serviciosocialescantabria.org/uploads/documentos%20e%20informes/POBLACION%20CANTABRIA%202013.pdf>
243. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline three: minimal technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23:97–104.
244. Robertson JA. The dead donor rule. *Hastings Cent Rep*. 1999; 29(6):6–14.
245. Doig CJ, Burgess E. Brain death: resolving inconsistencies in the ethical declaration of death. *Can J Anaesth*. 2003; 50(7):725–31.

246. Doran M. The presence of family during brain stem death testing. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004; 20(2):87–92.
247. Hwang DY, Gilmore EJ GD. Assessment of brain death in the Neurocritical Care Unit. *Neurosurg Clin N Am.* 2013; 24(3):469–82.
248. Soldatos T, Karakitsos D, Wachtel M, Boletis J, Chatzimichail K, Papathanasiou M, *et al.* The value of transcranial doppler sonography with a transorbital approach in the confirmation of cerebral circulatory arrest. *Transplant Proc.* 2010; 42(5):1502–6.
249. Joffe AR, Anton NR, Duff JP, deCaen A. A survey of American neurologists about brain death: understanding the conceptual basis and diagnostic tests for brain death. *Ann Intensive Care.* 2012; 2(1):4.
250. Fernández-Torre JL, Hernández-Hernández MA, Muñoz-Esteban C. Non confirmatory electroencephalography in patients meeting clinical criteria for brain death: Scenario and impact on organ donation. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(12):2362–7.
251. Walker A, Molinari G. Criteria of cerebral death. *Trans Amer Neurol Ass.* 1975; 100:29–35.
252. Powner D, Grenvik A. Triage in patient care: from expected recovery to brain death. *Hear Lung.* 1979; 8:1103–8.
253. Djuric S, Djuric V, Zivkovic M, Milosevic V, Stamenovic J, Djordjevic G, *et al.* Diagnostic value of neurophysiological tests in the diagnosis of brain death--do we need changes in national guidelines? *Rev Neurosci.* 2009; 20(3–4):181–6.
254. Paolin A, Manuali A, Di Paola F, Boccaletto F, Caputo P, Zanata R, *et al.* Reliability in diagnosis of brain death. *Intensive Care Med.* 1995; 21(8):657–62.
255. Islam MK, Rastegarnia A, Yang Z. Methods for artifact detection and removal from scalp EEG: A review. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2016; 46(4–5):287–305.
256. Hahn CD, Emerson RG. Electroencephalography and Evoked Potentials. En: Seventh Ed. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, Elsevier Inc.; 2017. p. 348–365.e12
257. Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1965; 18:217–28.

258. Loeb C, Poggio G. Electroencephalograms in a case with ponto-mesencephalic haemorrhage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1953; 5(2):295–6.
259. Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110(2):205–13.
260. Young GB, Blume WT, Campbell VM, Demelo JD, Leung LS, McKeown MJ, *et al.* Alpha, theta and alpha-theta coma: a clinical outcome study utilizing serial recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 91(2):93–9.
261. Berkhoff M, Donati F, Bassetti C. Postanoxic alpha (theta) coma: A reappraisal of its prognostic significance. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111(2):297–304.
262. Obeso J a, Iragui MI, Marti-Masso JF, Maravi E, Teijeira JM, Carrera N, *et al.* Neurophysiological assessment of alpha pattern coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43(1):63–7.
263. Ferbert A, Buchner H, Ringelstein EB, Hacke W. Isolated brain-stem death. Case report with demonstration of preserved visual evoked potentials (VEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986; 65(2):157–60.
264. Ashwal S, Smith AJ, Torres F, Loken M, Chou SN. Radionuclide bolus angiography: a technique for verification of brain death in infants and children. *J Pediatr.* 1977; 91(5):722–7.
265. Rappaport ZH, Brinker RA, Rovit RL. Evaluation of brain death by contrast-enhanced computerized cranial tomography. *Neurosurgery.* 1978; 2(3):230–2.
266. Rodin E, Tahir S, Austin D, Andaya L. Brainstem death. *Clin Electroencephalogr.* 1985; 16(2):63–71.
267. Levy-Alcover MA, Babinet P. Chronological relationship between establishment of clinical irreversible coma and the persistence of minimal EEG activity in nine cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1970; 29(5):531–2.
268. Ogata J, Imakita M. Primary clinico-pathological. 1988; 51:646–650.
269. Nau R, Prange HW, Klingelhofer J, Kukowski B, Sander D, Tchorsch R, *et al.* Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. *Intensive Care Med.* 1992; 18(2):82–8.
270. Kaukinen S, Mäkelä K, Häkkinen VK, Martikainen K. Significance of electrical brain activity in brain-stem death. *Intensive Care Med.* 1995; 21(1):76–8.
271. Roth C, Ferbert A. Subarachnoid hemorrhage and isolated brainstem death. *Fortschritte der Neurol Psychiatr.* 2016; 84(6):377–84.

272. Powner DJ, Fromm GH. The electroencephalogram in the determination of brain death. *N Engl J Med*. 1979; 300(9):502.
273. Hofmeijer J, van Putten MJAM. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(4):2047–55.
274. Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Trof RJ, Blans MJ, Beishuizen A, van Putten MJ a M. Electroencephalogram predicts outcome in patients with postanoxic coma during mild therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2015; 43(1):159–67.
275. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol*. 2000; 17(5):473–85.
276. Gibbs, F.A. and Gibbs, E.L. *Atlas of Electroencephalography*, Vol. III, Addison-Wesley, Reading, MA, 1964, p. 234.
277. Christian W. The electroencephalogram in advanced age. *Nervenarzt*. 1984; 55(10):517–24.
278. Ferreri F, Guerra A, Vollero L, Ponzio D, Maatta S, Mervaala E, *et al*. Age-related changes of cortical excitability and connectivity in healthy humans: non-invasive evaluation of sensorimotor network by means of TMS-EEG. *Neuroscience*. 2017; 357:255–63.
279. Samson-Dollfus D, Vernier L, Senant J. Electroencephalography and normal aging. *Neurophysiol Clin*. 1991; 21(5–6):345–55.
280. Westphal GA, Garcia VD, De Souza RL, Franke CA, Vieira KD, Birckholz VRZ, *et al*. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(3):220–55.
281. Welschehold S, Kerz T, Boor S, Reuland K, Thömke F, Reuland A, *et al*. Detection of intracranial circulatory arrest in brain death using cranial CT-angiography. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1):173–9.
282. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, *et al*. Dynamic evaluation of stasis filling phenomenon with computed tomography in diagnosis of brain death. *Neuroradiology*. 2013; 55(9):1061–9.
283. Shemie SD, Doig C, Dickens B, Byrne P, Whellock B, Rocker G, *et al*. Brain arrest: The neurological determination of death and organ donor management in Canada. *Can Med Assoc J*. 2006; 174(6):1–12.
284. Shemie SD, Lee D, Sharpe M, Tampieri D, Young B. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian expert report. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(2):140–5.

285. Hernández-Hernández MA, Fernández-Torre JL, Ruiz-Ruiz A, Holanda-Peña MS. Color density spectral array in brain herniation. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015; 62(1):58–9.
286. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern G-M, Shiogai T, *et al*. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography. *J Neurol Sci*. 1998; 159(2):145–50.
287. Orban J-C, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, Ichai C. Transcranial Doppler Shortens the Time Between Clinical Brain Death and Angiographic Confirmation. *Transplant J*. 2012; 94(6):585–8.
288. Kerhuel L, Srairi M, Georget G, Abaziou T, Osinski D, Gaillard BLE, *et al*. The optimal time between clinical brain death diagnosis and confirmation using CT angiography: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol*. 2016; 82(11):1180-1188
289. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation*. 2004; 77(1):71–5.
290. Kuo JR, Chen CF, Chio CC, Chang CH, Wang CC, Yang CM, *et al*. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(5):646–9.
291. Simpkin AL, Robertson LC, Barber VS, Young JD. Modifiable factors influencing relatives' decision to offer organ donation: systematic review. *BMJ*. 2009 Apr 21;338:b991.
292. Siminoff LA, Arnold RM, Hewlett J. The process of organ donation and its effect on consent. *Clin Transplant*. 2001; 15:39–47.
293. Hénon F, Le Nobin J, Ouzzane A, Villers A, Strecker G, Bouyé S. Factors influencing the choice of nondonor families in a French organ-harvesting center *Prog en Urol*. 2016; 26(11–12):656–61.
294. International Data On Organ Donation And Transplantation Activity, Waiting List And Family Refusals. Newsletter transplant. International figures on donation and transplantation 2016. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes. [consultado el 19/08/2017]. Disponible en:
[http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%202017_baja%20\(2\).pdf](http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%202017_baja%20(2).pdf)

295. Andrés A, Morales E, Vázquez S, Cebrian MP, Nuño E, Ortuño T, *et al.* Lower rate of family refusal for organ donation in non-heart-beating versus brain-dead donors. *Transplant Proc.* 2009; 41(6):2304–5.
296. Anonymous. Guidelines for the diagnosis of brain death. Canadian Neurocritical Care Group. *CMAJ* 1987; 136:200A-200D.
297. Academy of Medical Royal Colleges. A code of practice for the diagnosis and confirmation of death. PPG Des Print Ltd. 2008; 1–42.
298. Kociolek LK, Bierig SM, Herrmann SC, Labovitz AJ. Efficacy of atropine as a chronotropic agent in heart transplant patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography.* 2006; 23(5):383–7.

Capítulo 8. Anexos

Anexo I. Hoja de recogida de variables

Codigo:	Sexo:	f_nac	edad
Procedencia:			
f_ingHo	h_ingHo		
F_ingUCI	h_ingUCI	F_altauci	
causa_ME:	1 ACVA / 2 TCE / 3 anoxia / 4 otros		
tipoACVA:	1 HSA / 2 HIC / 3 HSD / 4 infarto / 5 otros		
infratentorio			
iq	n_iqs	f_ultimaiq	craneo_desc
explME			
f_1explME	h_1explME	reflejopositivo:	
efME1_completa	efME1=definitiva		
f_efME_defin	h_efME_defin	efMEdefin_completa	
reflejonorealizado1	reflejonorealizado2		
apneacompleto	n_explfME		
ancillarytest	n_ancillarytest	causanoancillary	
testdiagn_ME1	f_testdiagn1	h_testdiagn1	
confirmatorio1			
testdiagn_ME2	f_testdiagn2	h_testdiagn2	
confirmatorio2			
testdiagn_ME3	f_testdiagn3	h_testdiagn3	
confirmatorio3			
diagn_finalME			
f_diagnlegalME	h_diagnlegalME		
donante	motivo_nodona		
PCRperiME	recuperaPCR	f_PCR	h_PCR
Traslado_Q:	F_traslado	h_traslado	
EEG de guardia:			

Anexo II. Certificado de aprobación del estudio por el Comité de Ética de Cantabria



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA IDIVAL



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Persistencia de actividad eléctrica cerebral tras el diagnóstico clínico de muerte encefálica: incidencia, impacto y análisis comparativo del electroencefalograma frente a la Angiografía Por Tomografía Computarizada.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2017.060)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr. **MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**.

Como queda reflejado en el Acta: **4/2017**.

Lo que firmo en Santander, a **17 de marzo de 2017**

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC



Capítulo 9. Producción Científica

Publicaciones en revistas internacionales

Fernandez Torre JL, **Hernández Hernández MA**, Muñoz Esteban C. NON CONFIRMATORY ELECTROENCEPHALOGRAPHY IN PATIENTS MEETING CLINICAL CRITERIA FOR BRAIN DEATH: SCENARIO AND IMPACT ON ORGAN DONATION. Clinical Neurophysiology 2013 Dec, 124 (12): 2362-7.

Este trabajo ha sido motivo de una editorial:

Van Dijk JG. TESTING BRAIN DEATH: A TRYING CONDITION. Clin Neurophysiol. 2013 Dec;124(12):2286-7

Este trabajo ha sido citado por:

1. Stecker MM, Sabau D, Sullivan L, Das RR, Selioutski O, Drislane FW, Tsuchida TN, Tatum WO 4th. AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY GUIDELINE 6: MINIMUM TECHNICAL STANDARDS FOR EEG RECORDING IN SUSPECTED CEREBRAL DEATH. J Clin Neurophysiol. 2016 Aug;33(4):324-7.
2. Kerhuel L, Srairi M, Georget G, Bonneville F, Mrozek S, Mayeur N, Lonjaret L, Sacrista S, Hermant N, Marhar F, Gaussiat F, Abaziou T, Osinski D, LE Gaillard B, Menut R, Larcher C, Fourcade O, Geeraerts T. THE OPTIMAL TIME BETWEEN CLINICAL BRAIN DEATH DIAGNOSIS AND CONFIRMATION USING CT ANGIOGRAPHY: A RETROSPECTIVE STUDY. Minerva Anesthesiol. 2016 Nov;82(11):1180-1188
3. Hoffmann O, Masuhr F. ANCILLARY PROCEDURES IN THE DIAGNOSTICS OF BRAIN DEATH. UTILIZATION, RESULTS AND CONSEQUENCES IN NORTHEASTERN GERMANY. Nervenarzt. 2016 Feb;87(2):169-77.
4. Smith M. BRAIN DEATH: THE UNITED KINGDOM PERSPECTIVE. Semin Neurol. 2015 Apr;35(2):145-51.
5. Kramer AH. ANCILLARY TESTING IN BRAIN DEATH. Semin Neurol. 2015 Apr;35(2):125-38

6. Segal E. Religious objections to brain death. J Crit Care. 2014 Oct;29(5):875-7

Comunicaciones a Congresos:

Alsasua Zurbano A., Fernández Ferreira A., Zhuravetska T., Priego Sanz J., **Hernández Hernández M.A.**, Muñoz Esteban C., Holanda Peña M.S., Ruiz Ruiz A., Fernández Torre J.L.

PRIMERA EXPLORACION CLÍNICA NEUROLÓGICA NO CONFIRMATORIA EN EL DIAGNOSTICO DE MUERTE ENCEFALICA: CAUSAS Y CONSECUENCIAS.

X Congreso Panamericano e Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. XLIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Madrid, 15-18 de junio de 2014.

Referencias de prensa:

<http://www.diariomedico.com/2013/09/12/area-cientifica/especialidades/neurologia/diagnostico-muerte-cerebral-acorta-eeg>

<http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-electroencefalograma-permite-acortar-diagnostico-muerte-cerebral-20130910163148.html>

https://www.redaccionmedica.com/secciones/gestion/el-eeg-es-el-mas-rapido-y-coste-efectivo-para-certificar-la-muerte-cerebral-6662?not_seccion=excelencia¬_seo=el-eeg-es-el-mas-rapido-y-coste-efectivo-para-certificar-la-muerte-cerebral-6662

<http://www.20minutos.es/noticia/1915415/0/>

http://www.elcomercio.es/agencias/20130910/mas-actualidad/sociedad/electroencefalograma-mejor-prueba-para-diagnosticar_201309101939.html



Non confirmatory electroencephalography in patients meeting clinical criteria for brain death: Scenario and impact on organ donation



José L. Fernández-Torre^{a,c,d,*}, Miguel A. Hernández-Hernández^{b,d}, Cristina Muñoz-Esteban^b

^a Department of Clinical Neurophysiology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Cantabria, Spain

^b Department of Intensive Medicine, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Cantabria, Spain

^c Department of Physiology and Pharmacology, University of Cantabria (UNICAN), Santander, Cantabria, Spain

^d Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander, Spain

See Editorial, pages 2286–2287

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 9 July 2013

Keywords:

Brain death

EEG

Legal issues

Diagnostic test assessment

Critical care

Organ donation

HIGHLIGHTS

- EEG continues being a valuable ancillary test in the diagnostic confirmation of brain death, and its use may lessen the time interval for its determination.
- Non confirmatory EEG despite clinical findings suggesting brain death, occurs most frequently with severe brainstem damage and massive subarachnoid hemorrhage.
- A brain death diagnosis delay >6 h negatively affects the consent for organ donation.

ABSTRACT

Objective: To describe the causes and outcome of adult patients with preserved electroencephalographic activity despite clinical findings suggesting brain death (BD), and its impact on organ donation.

Methods: Retrospective study of the clinical and electroencephalography (EEG) data of all adult patients admitted to our hospital between January 2001 and December 2011 in whom a comprehensive clinical diagnosis of BD was reached following absence of brainstem reflexes and confirmatory apnea tests, were obtained. All patients with clinical findings suggesting BD and an EEG showing brain activity were selected for the analysis. We calculated the brain death interval (BDI) as the time between the first complete clinical examination and confirmatory ancillary test, or the time between the first and second complete clinical examination for BD, in order to analyze the impact on family consent for organ donation.

Results: A complete clinical examination and EEG were diagnostic in 289 patients. In 279 (96.5%), the first EEG showed electrocerebral inactivity corroborating the clinical findings of BD. The mean BDI in this group was 4.2 ± 5.8 h (median; 1.8[1.0–3.5]). This value was significantly lower than in the group in which only two full clinical evaluations were performed ($p < 0.0001$). In 10 out 289 (3.5%), the first EEG showed at least some brain activity. The mean BDI in this group was 27.2 ± 13.8 h (median; 22.9 [19.1–31.2]). In two cases, a third EEG was necessary before obtaining electrocerebral inactivity. A BDI > 6 h, was positively associated with a family refusal for organ donation ($p = 0.02$).

Conclusions: The rate of EEGs with electrocerebral activity despite clinical findings suggesting BD was only 3.5%. It occurred most frequently with severe brainstem damage. Although in this small percentage of patients, BD diagnosis was notably delayed, in the great majority of cases the use of EEG shortened the BDI. In our series, a BD diagnosis delay >6 h negatively affected consent for organ donation.

Significance: The use of EEG can decrease the time interval for brain death diagnosis.

© 2013 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Address: Department of Clinical Neurophysiology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander, Cantabria, Spain. Tel.: +34 942 202520x72674; fax: +34 942 315095.

E-mail addresses: jlfernandez@humv.es, ftorrenfc@hotmail.com (J.L. Fernández-Torre).

1. Introduction

Over recent years, there has been much controversy about the need for confirmatory testing to make a brain death (BD) diagnosis, and its impact on organ donation (Wijdicks, 2010; Sung and Greer,

2011; Lustbader et al., 2011). Unfortunately, diagnostic criteria of BD vary widely among countries and universal consensus has not been reached (Wijdicks, 2002; Wijdicks et al., 2010; Gardiner et al., 2012).

In Spain, the diagnosis of death using neurological criteria is based on a “whole brain” concept, which requires that all clinical functions of the brain, including those served by the cerebral hemispheres, diencephalon and brainstem, have ceased (Spanish Royal Decree (“Real Decreto”), 2070/1999, 1723/2012; Gardiner et al., 2012; Bernat, 2013). A similar approach has been adopted in many parts of the world including the United States (Wijdicks, 2002; Gardiner et al., 2012; Bernat, 2013). By contrast, other countries (UK, Canada, India) accept a definition based solely on the absence of functions of the brainstem.

Spanish law does not require confirmatory tests for the diagnosis of BD in patients with known supratentorial structural damage without clinical confounders (extensive craniofacial lesions, apnea test intolerance, hypothermia <32 °C, intoxication or treatment with sedative drugs). In these cases, two clinical examinations separated by a minimum recommended observation period of 6 h for destructive brain lesions, or 24 h in anoxic encephalopathy (i.e. two clinical BD examinations separated by 6 h or 24 h in anoxic encephalopathy with an apnea test) are legally sufficient. The observation period must be assessed individually, taking into account the type and severity of the causative lesion, and diagnostic tests available. The period of observation may be shortened or even omitted according to medical judgment, depending on the ancillary tests carried out. These criteria do not apply when the cause is primarily infratentorial, or if there is no a cerebral destructive lesion demonstrable by clinical exam or neuroimaging. In both situations, confirmatory tests are mandatory. Spanish law permits the utilization of confirmatory investigations that evaluate neuronal function (electroencephalography (EEG) and evoked potentials) or cerebral blood flow (four-vessel intra-arterial catheter angiography, computed tomography angiography (CTA), magnetic resonance angiography, cerebral scintigraphy, and transcranial doppler ultrasonography). The number and type of complementary diagnostic tests used should be assessed individually, taking into account the particular clinical features of each case, and the diagnostic contributions of the confirmatory investigations. However, when the cause of coma is due to infratentorial pathology, then ancillary tests performed must demonstrate the existence of irreversible damage to the cerebral hemispheres (e.g. by EEG or cerebral blood flow testing).

Although Spanish law does not require performing confirmatory tests except in situations noted above (presence of clinical confounders, infratentorial lesions or absence of destructive brain lesion), EEG or other laboratory tests are usually carried out in most cases to complete the diagnosis and shorten the time of observation. This clinical practice is recommended by the law, and is considered a safeguard and guarantor of our model (Spanish model), and is also followed by many other countries of the European Union (Wijdicks, 2010).

The aim of the present study is to describe the causes and outcome of adult patients with preserved EEG activity despite clinical findings suggesting BD, and to discuss how the diagnostic delay can affect organ donation.

2. Material and methods

2.1. Patients

Marqués de Valdecilla University Hospital is a teaching hospital that provides adult and pediatric care to 591,886 inhabitants in Cantabria, a region in northern Spain. An official organ transplant program was begun in 1984 and has been growing progressively.

Our region has one of the highest rates of organ donation in Spain (67.8/1000000habitants, in 2011) (<http://www.ont.es>).¹

This study is a retrospective descriptive analysis of all adult patients >16 years, admitted to the neurointensive care unit (NICU) from January 2001 to December 2011, in whom a comprehensive clinical diagnosis of BD, including an apnea test, was obtained. We calculated the brain death interval (BDI) as the time between the first complete clinical examination and confirmatory ancillary test, or the time between the first and second complete clinical examination for BD, in order to analyze the impact on consent for organ donation. Family refusal refers to a situation in which a patient with BD diagnosis had next of kin who refused organ donation.

For the purposes of the study, we divided BDI into two categories: ≤6 h and >6 h. We have chosen this cut-off point, as a 6-h observation period is recommended by Spanish law to confirm BD in adults with cerebral injuries.

2.2. Brain death diagnosis

In all cases, a complete clinical neurologic examination, under stable hemodynamic and adequate oxygenation conditions, was carried out by a senior intensivist and certified by three physicians, one of them being a neurosurgeon. All patients had a known and irreversible cause of coma, absence of responsiveness, absence of brainstem reflexes, and apnea. Apnea testing was always initiated after brainstem reflexes were found to be absent following an established protocol (Escudero, 2009). In all cases, complicating medical conditions that might confound clinical assessment such as hypothermia, sedative drug intoxication, acid–base disturbances, or neuromuscular junction blockers were excluded. Patients with a neurologic examination of BD, in whom the apnea test could not be completely performed, were excluded from the analysis.

2.3. Electroencephalography

EEG recordings were performed for a minimum of 30 min, using 10 scalp subdermal needle electrodes placed according to the International 10–20 System and fulfilling international recommendations for the diagnosis of BD (ACNS, 2006). Double the standard longitudinal 10–20 interelectrode distances was used (FP1–C3, C3–O1, FP2–C4, C4–O2, FP1–T3, T3–O1, FP2–T4, T4–O2, FZ–PZ), with one channel for electrocardiography. Sensitivities of 2 μV/mm and electrode impedances between 100 and 6000 ohms were used throughout. All recordings were performed in patients in whom central nervous system-depressant drugs were not present, and not during hypothermia. All EEGs were always performed after a definite clinical confirmation of BD, and read by a senior certified neurophysiologist. The EEG was considered to reflect electrocerebral inactivity when there was no activity above 2 μV for 30 min of recording at a sensitivity of 2 μV per millimeter. Usually only one EEG interpreter, not involved in the clinical care of the patient, was required. However, when the first EEG interpreter had any doubts, a second neurophysiologist reevaluated the recording in order to make a final decision. EEG was available 24 h a day, 7 days a week through February 2007. From March 2007 to December 2011 EEGs were only available 7 h a day, 5 days a week (from 8.00 AM to 15.00 PM). EEGs were divided as showing: (1) electrocerebral inactivity; and (2) electrocerebral activity (ACNS, 2006).

2.4. Data collection and analysis

All patients with a clinical diagnosis of BD were selected for analysis. Baseline demographic, clinical and imaging tests data

¹ Organización nacional de Trasplantes. Available at: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.

were gathered from chart review and recorded according to a standardized protocol. This protocol was approved by the local Ethics Committee.

All data were coded and entered into a database in SPSS version 15.0 (Chicago, Ill) for statistical purposes. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD), or median and interquartile range. Qualitative variables were presented as total number of events and percentages. The comparison of qualitative variables was done by chi-square test or 2×2 tables. Quantitative variables were compared by Student *t* test or non-parametric Mann–Whitney *U* test, as appropriate, verified by Kolmogorov–Smirnov test. One-way analysis of variance was performed using the log-transformed brain death interval to compare its mean value across age groups, and cause of death. Binary logistic regression was used to analyze the influence of brain death interval upon the dependent variable (“family refusal”), after accounting for age and sex. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant in all calculations.

3. Results

A total of 5104 patients were admitted to the NICU in the study period. A clinical evaluation for diagnosing BD was carried out in 389 cases (Fig. 1). A legal definition of BD (Real Decreto, 2070/

1999, 1723/2012) was obtained in 345 subjects. Sixteen patients (4.6%) were excluded because of an incomplete clinical procedure of BD diagnosis due to apnea test intolerance. Therefore, the study sample included 329 subjects. Brain death was confirmed by EEG in 289 cases (87.8%) and by CTA in 22 (6.7%). In two cases, the evaluation by a second EEG interpreter was required. In both cases, electrocerebral inactivity was confirmed. No ancillary test was carried out in 18 patients (5.5%) and two comprehensive clinical evaluations were sufficient for BD diagnosis. The mean BDI was 9.5 ± 6.9 h (median; 6 [6.0–9.4]) in the group of patients diagnosed by two complete clinical examinations, and 5.0 ± 7.4 h (median; 2.0 [1.0–4.8]) in the subjects with BD diagnosed by one clinical examination and EEG ($p < 0.0001$). The mean BDI in the group carried out by CTA was 5.1 ± 8.7 h (median; 2.0 [1.0–4.4]). This difference was also statistically significant when compared with the mean BDI of the group of patients diagnosed by two clinical examinations ($p < 0.005$).

Regarding the group of patients who underwent EEG (Table 1), in 279 subjects (96.5%), the first EEG showed electrocerebral inactivity corroborating the clinical judgment. The mean BDI in this group was 4.2 ± 5.8 h (median; 1.8 [1.0–3.5]). In 10 out of 289 patients (3.5%), EEG revealed electrocerebral activity. All demographic and clinical features, EEG patterns and neuroimaging findings of the subjects are summarized in Table 2. There were six men and four women,

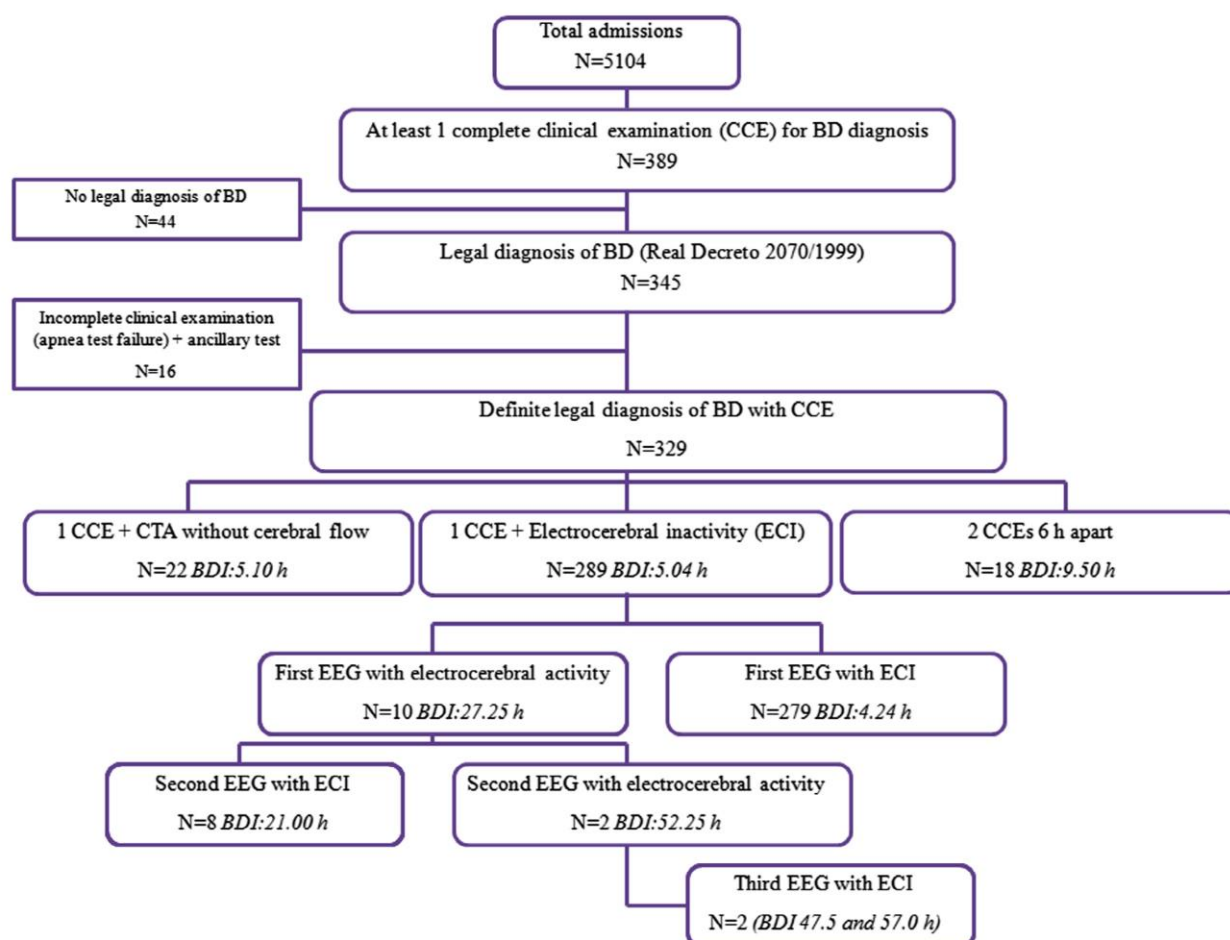


Fig. 1. Schematic representation of the groups, number of donors and results of ancillary tests of the patients included in this study. BD: brain death; CCE: complete clinical examination; BDI: brain death interval; CTA: computed tomography angiography; ECI: electrocerebral inactivity; EEG: electroencephalography.

Table 1

Baseline characteristics of the patients diagnosed by complete clinical examination and EEG.

	Electrocerebral inactivity N = 279	Electrocerebral activity N = 10	p
Sex, men	147 (52.7)	6 (60.0)	0.8
Age, mean $\pm$ SD	57.5 $\pm$ 16.3	53.1 $\pm$ 16.5	0.4
Cause of death			
Stroke	192 (68.8)	9 (90.0)	0.3
Cranial trauma	74 (26.5)	1 (10.0)	0.5
Anoxia	8 (2.9)	0 (0.0)	0.9
Other	5 (1.8)	0 (0.0)	0.9
Infratentorial first injury, yes	28 (10.0)	7 (70.0)	<0.0001
BD interval (h), mean $\pm$ SD, median [IQR]	4.2 $\pm$ 5.8 1.8 [1.0–3.5]	27.2 $\pm$ 13.8 22.9 [19.1–31.2]	<0.0001
Neurophysiologist on call, yes	155 (55.6)	7 (70.0)	0.5
Donation, yes	193 (69.2)	9 (90.0)	0.3
Family refusal, yes*	32 (14.2)	0 (0.0)	0.6

Percentages are expressed in parentheses. BD: brain death. SD: standard deviation. IQR: interquartile range.

* Over total interviews (n = 234).

Table 2

Demographic and clinical characteristics, EEG patterns and neuroimaging findings of patients with electrocerebral activity on EEG despite clinical findings suggesting BD (n = 10).

Sex/age	Cause of admission	EEG pattern	Brain death interval (h)	Neuroimaging
M/55	Headache	Alpha-theta coma	25.2	Left cerebellar hematoma, brainstem damage
M/51	GTCS, stupor	Diffuse low voltage	23.2	Basilar thrombosis
M/55	Consciousness impairment	Diffuse low voltage	47.5	Bihemispheric cerebellar infarct
F/35	Severe cranial trauma	Diffuse low voltage	20.5	Diffuse brain edema, subarachnoid hemorrhage
F/79	Dizziness, vomiting	Alpha-theta coma	57.0	Basilar thrombosis
F/65	Headache	Diffuse low voltage	16.5	Massive spontaneous subarachnoid hemorrhage
M/38	Headache, vomiting	Burst-suppression	14.2	Brainstem hematoma
M/69	Headache, dizziness	Alpha coma	22.5	Left cerebellar hematoma
M/59	Headache, vomiting	Alpha coma	20.0	Spontaneous subarachnoid hemorrhage
F/25	Cardiorespiratory arrest	Alpha coma	25.7	Cerebellar hematoma

GTCS: Generalized tonic-clonic seizures.

Table 3

Results on organ donors.

	N	Excluded from donation	Family interviews for donation	
			Family refusal	Family consent (donors)
Total BD diagnosis	329	63 (19.1)	34 (10.3)	232 (70.5)
BDI $\leq$ 6 h	255	50 (19.6)	22 (8.6)	183 (71.8)
BDI > 6 h	74	13 (17.6)	12 (16.2)	49 (66.2)
BD diagnosis by two clinical examinations 6 h apart	18	4 (22.2)	0 (0)	14 (77.8)
BD diagnosis by one clinical examination and CTA	22	4 (18.2)	2 (9.1)	16 (72.7)
BDI $\leq$ 6 h	19	3 (15.8)	1 (5.3)	15 (78.9)
BDI > 6 h	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
BD diagnosis by one clinical examination and EEG	289	55 (19)	32 (11.1)	202 (69.9)
BDI $\leq$ 6 h	223	44 (19.7)	21 (9.4)	158 (70.9)
BDI > 6 h	66	11 (16.6)	11 (16.7)	44 (66.7)
1st EEG with ECI	279	54 (19.4)	32 (11.4)	193 (69.2)
2nd EEG with ECI	8	0 (0)	0 (0)	8 (100)
3rd EEG with ECI	2	1 (50)	0 (0)	1 (50)

Percentages are expressed in parentheses. BD: brain death; BDI: brain death interval; CTA: computed tomography angiography; ECI: electrocerebral inactivity; EEG: electroencephalography.

with a mean age of 53.1 $\pm$ 16.5 years (range, 25–79). The mean BDI in this group was 27.2 $\pm$ 13.8 h (median = 22.9 [19.1–31.2]). This value was significantly higher than in the group showing electrocerebral inactivity in the first EEG ($p < 0.0001$). In 8 out of 10 cases, a second EEG revealed electrocerebral inactivity. The mean BDI in this group was 21.0 $\pm$ 4.1 h (median = 21.5 [17.4–24.7]). Finally, in two cases a third EEG was necessary for obtaining electrocerebral silence. In these two patients, the mean BDI was 52.2 $\pm$ 6.7 h (47.5 and 57.0 h, respectively).

On the one hand, we found a total of 232 donors (70.5%) with complete clinical examinations during the study period (Table 3). In 202/232 donors, an EEG was performed as an ancillary test. Nine

out of ten patients (90%) with an initial EEG showing brain activity were donors despite BD delay, requiring 2 or 3 EEGs, versus 69.2% (193 out of 279) of donors in the group of patients showing electrocerebral inactivity in the first EEG ($p = 0.3$). Family refusal was 0 in the group of 10 subjects with electrocerebral activity in the EEG, and 32 in the group of patients with the first EEG revealing electrocerebral inactivity ($p = 0.6$). Overall, when all the interviews conducted to obtain organ donation were considered ($n = 266$) and covariates (age and sex) were entered into the binary logistic model, we found that a BDI > 6 h was related to a higher likelihood of family refusal for donation, than if there was an interval $\leq$ 6 h (OR 2.22; 95% CI, 1.01–4.76; $p = 0.04$). Analyzing only the interviews

conducted with relatives of patients whose BD was diagnosed following an initial complete clinical examination and EEG ($n = 234$), the OR was 2.70; 95% CI, 1.13–6.67 ($p = 0.02$).

During the study period, when a neurophysiologist was on call, 27 patients (16.2%) had a BD interval greater than 6 h, compare to 47 (29%) when there was not ($p = 0.005$).

4. Discussion

Although different techniques can be used in the examination of brain function, this study highlights that EEG continues to be a valuable ancillary test in clinical practice, for confirmation of BD. We found 10 patients with brief periods of electrical brain activity despite rigorous clinical findings suggesting BD, including an apnea test. None of the patients survived. The mean BDI was significantly higher than in the group with electrocerebral inactivity in the first EEG; 27.2 vs. 4.2 h respectively ($p < 0.0001$). This delay was influenced by the availability of EEG recordings in our hospital. Thus, the BDI was shorter than 6 h when the EEG was available 24 h a day, 7 days a week. Severe brainstem damage was the most frequent cause of persistence of brain activity on EEG and included patterns such as alpha and alpha-theta coma, nonreactive diffuse low voltage patterns, and burst-suppression. The major mean BDI (52.2 h) was seen in two patients with brainstem vascular pathology in which 3 EEG recordings were necessary to demonstrate a complete absence of cortical activity. Infratentorial lesions probably abolished brainstem reflexes and respiratory drive, even though the patients did not have “whole brain death.” Although some countries utilize a “brainstem” definition for death (e.g. UK, Canada or India), most jurisdictions (including Spain) use a “whole brain” definition which requires a loss of all functions of the entire brain and brainstem (Gardiner et al., 2012). In this context, the discordance rate of 3.5% between clinical exam and EEG is reason enough to justify its use in those cases with pathology that mostly affects the posterior fossa. Grigg et al. (1987) also called attention to this topic and found EEG activity in 11 (19.6%) of 56 patients clinically diagnosed with BD. This was significantly higher than the 3.5% obtained in our study; however, apnea testing was only performed in 36 subjects. Interestingly, in some countries, including Spain, despite having a “whole brain” concept of death, a clinical examination may be all that is required for BD diagnosis, provided the usual preconditions are satisfied and the etiology of the structural damage of the brain is not restricted to the brainstem (Real Decreto, 2070/1999; Real Decreto, 1723/2012; Gardiner et al., 2012).

An important finding of our study is that the utilization of EEG significantly shortened the BDI even when using only two clinical evaluations. Although many jurisdictions require a second clinician to corroborate the diagnosis of BD, it is not universally accepted that the second assessment be separated in time. However, the arbitrary 6-h interval in our practice is not only included in the Spain's legal framework; a recent research showed that it is also used in North America (Lustbader et al., 2011). Therefore, this remains relevant, and suggests that its use could reduce the time of observation as already suggested by some guidelines (Guidelines, 1981). Of note, CTA was also an important ancillary test in the confirmation of BD. The BDI was similar than in the group diagnosed by one clinical examination and EEG. However, we think that the EEG offers clear advantages since it is portable, cheaper and harmless. Obviously, confirmatory tests including EEG are helpful when they confirm BD (Wijdicks, 2010). However, in a small percentage (3.5%) in whom the first EEG showed electrocerebral activity, BD determination was notably delayed. We also found that a longer BDI (>6 h) was associated with a family refusal for organ donation. Interestingly, Lustbader et al. (2011) obtained

similar results in a recent study in which donations decreased with an increasing time interval to diagnosis of BD. Of interest, the BDI was 19.2 h notably longer than that observed in our study. The authors collected data from 88 hospitals, and there was a widespread variability in mean BD declaration interval among centers, which might explain this discrepancy.

Most importantly, no patient meeting clinical criteria for BD with electrical activity in EEG regained neurological functions. Indeed, all cases with clinical findings suggesting BD after an initial EEG showing electrocerebral activity eventually evolved to cortical inactivity. This finding is crucial and seems to support the fact that in a small percentage of patients a single BD clinical evaluation might supercede an EEG diagnosis. This argument could be employed by those authors who maintain that a single BD examination would be sufficient for a declaration of BD (Wijdicks, 2010; Lustbader et al., 2011; Varelas et al., 2011). However, there is a more strictly logical approach leading to a wholly different conclusion. If BD is defined as “whole BD”, then an EEG with unequivocal cortical brain activity proves without doubt that the entire brain is not dead. This is of vital importance with an infratentorial cause of BD since under these circumstances, cortical functions cannot be clinically evaluated. This indicates that in such cases, confirmatory tests are needed. The “whole-brain” formulation, therefore, contains a fail-safe mechanism that ensures that the definition encompasses global neuronal damage and loss of all clinical functions (Bernat, 2013). Taking into account that fact that in a high number of patients the use of EEG decreased the BDI and confirmed cessation of cortical functions, would support the use of our study protocol.

In summary, the rate of EEGs with electrocerebral activity despite clinical findings suggesting BD was only 3.5%. It occurred most frequently with severe brainstem damage and massive subarachnoid hemorrhage. Although in this small percentage of patients BD diagnosis was delayed, in the great majority of cases the use of EEG shortened the time interval to BD determination. In our series, a BD delay in diagnosis of >6 h negatively affected the family consent for organ donation.

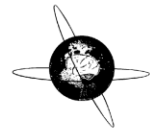
Acknowledgements

Drs. Fernández-Torre and Hernández-Hernández would like to thank all staff of the Departments of Clinical Neurophysiology and Intensive Medicine of Marqués de Valdecilla University Hospital (Santander) and Transplant Coordination for their collaboration in this study. The authors are indebted with Dr. José L. Hernández-Hernández for his assistance in the statistical analysis and invaluable comments and suggestions. We also are grateful to Prof. Peter Kaplan (Baltimore, USA) for the stylistic revision of the manuscript.

References

- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline three: minimal technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:97–104.
- Bernat JL. Controversies in defining and determining death in critical care. *Nat Rev Neurol* 2013;9:164–73.
- Escudero D. Diagnóstico de muerte encefálica. *Med Intensiva* 2009;33:185–95.
- Gardiner D, Shemie S, Manara A, Opdam H. International perspective on the diagnosis of death. *Br J Anaesth* 2012;108:i14–28.
- Grigg MM, Kelly MA, Clesia GG, Ghobrial MW, Ross ER. Electroencephalographic activity after brain death. *Arch Neurol* 1987;44:948–54.
- Guidelines for determination of brain 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 Biochemical and Behavior Research. *JAMA* 1981;246:2184–6.
- Lustbader D, O'Hara DO, Wijdicks EFM, MacLean L, Tajik W, Ying A, et al. Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology* 2011;76:119–24.

- 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.
- Real Decreto 1723/2012, de 28 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad.
- Sung G, Greer D. The case of simplifying brain death criteria. *Neurology* 2011;76:113–4.
- Wijdicks EFM. Brain death worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20–5.
- Wijdicks EFM. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology* 2010;75:77–83.
- 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;74:1911–8.
- Varelas PN, Rehman M, Abdelhak T, Patel A, Rai V, Barber A, et al. Single brain death examination is equivalent to dual brain death examinations. *Neurocrit Care* 2011;15:547–53.



Editorial

Testing brain death: A trying condition

See Article, pages 2362–2367

The paper by Fernández-Torre and colleagues in this issue of Clinical Neurophysiology (Fernández-Torre et al., 2013) illustrates some of the peculiarities surrounding brain death. Even readers who are thoroughly familiar with the procedure in their own country may need to read the Spanish procedure with care or risk missing some of the logic in the paper. This is not because of a lack of clarity in the text, but because protocols differ between countries. Wijdicks provided examples of differences in the number and nature of involved clinicians, in the number of and interval between repeated investigations and in the nature and number of additional investigations such as the EEG (Wijdicks, 2002). The description of the Spanish rules contains several issues that fall under the heading of 'internationally variable features', such as confirmatory tests: Spanish law does not require them in patients with known supratentorial structural damage without clinical confounders, and in such cases two clinical examinations separated by a variable interval are sufficient; still, EEGs are almost always recorded. Note that clinical testing here comprises not just a neurological examination but also an apnoea test. Another internationally variable decision node is whether the lesion is infratentorial or supratentorial in nature.

But apart from illustrating that brain death rules can differ substantially, the Spanish rules also contain three key features that are common to most protocols. The first is a clear cause of extensive brain damage; the second is a neurological examination showing that the cause has resulted in a cessation of brain stem function including respiration – confirmed by an apnoea test –, and the third is the absence of any pitfalls that could also explain the loss of function. These features appear simple enough to prevent differences in opinions or consequences, but in brain death complications arise easily. One such is which part of the brain has to be dead.

1. Brain death: the whole brain?

In the United Kingdom, brain death hinges on loss of the brainstem, whereas in many other countries the concept of 'whole brain death' is used. The addition 'whole' may create problems (Wijdicks, 2011). A bedside neurological examination is completely blind to the function of the cerebellum and the hemispheres without an intact brainstem to transmit such functions to the outside world. The only recourse to learn anything about their function then is to use technological means. Of the various possibilities the ones that appear to be used most often are assessing cortical function with an EEG or assessing cerebral blood flow, which is not a measure

of brain function, but which, when absent for a length of time, certainly allows a reliable estimate of that function. The inability of the clinical examination to assess cortical function in brain death is illustrated well in the current paper: in 3.5% of people with a loss of brain stem function – including apnoea – the EEG showed cerebral activity, as incontrovertible evidence that there was no 'whole brain' death. The consequences of this finding depend on the local definition of 'brain death'.

When 'loss of brainstem equals brain death', as in the UK, those 3.5% of patients would be declared legally dead and could become organ donors, even though parts of their brain were active after the declaration of death.

When a 'whole brain death' definition is used, such people cannot be considered brain dead, unless the meaning of the words 'whole brain' is stretched rather further than a dictionary would allow. Strict logic therefore leads to the conclusion that a requirement of 'whole brain death' necessitates one or more tests aimed at the hemispheres (the cerebellum is usually ignored in such considerations), at least in those with a primary infratentorial cause of brain injury. In Spain an EEG is usually carried out even though it is not always compulsory, so these patients are likely to be identified. Where an EEG is compulsory, as in the Netherlands, they would also be detected. But when such tests are not compulsory, such patients may be declared brain death even though they cannot be considered to have 'whole brain death'. This approach is therefore rather close to the 'brainstem death' approach, in spite of the words 'whole brain'.

Does it matter? The answer to that question depends on the point of view. The logical approach as outlined above revolves around the nature of 'whole' in 'whole brain death'. Its practical consequences cannot be ignored: repeating the procedure until the EEGs is flat may cause various problems: organs might be lost due to circulatory failure; the added time poses a terrible burden on family members, and increases the chances of donation refusal, as proven by the current paper (Fernández-Torre et al., 2013). A factor of a yet other nature is whether it matters to the patient in question, and here the answer for once appears simple. The presence of the features common to brain death protocols leaves no doubt regarding the prognosis: death.

2. What are ancillary tests for?

The current paper (Fernández-Torre et al., 2013) illustrates one reason to perform ancillary tests in brain death, i.e. to assess brain regions not accessible to a clinical examination. A thought

experiment suggests that there may be reasons of a wholly different nature: consider a patient with well-established extreme traumatic brain injury, whose brainstem has afterwards stopped working due to that injury; this particular patient cannot become a donor for whatever reason. In most countries this state of affairs will be considered clear enough to consider attempts at treatment futile. Hence, physicians in charge will feel no need for ancillary tests and will let the patient die. But for another patient in the exact same clinical condition, who can become a donor, such tests may be compulsory depending on the local protocol. Those tests are then not carried out for the sake of the patient, or else they would also be carried out if that sake were the only thing at stake. Apparently the added presence of organ donation is what underlies the need for such tests. Does this need arise from lingering doubts concerning the nature of brain death or organ donation? Who needs to be convinced? Society? Do we feel that families need to be convinced that brain death is truly the same as ordinary death? Do doctors prefer to be convinced themselves as well? A clear answer is lacking.

This line of reasoning may be more than a philosophical thought experiment: if the true motivation for such tests can be defined and phrased with clarity, then perhaps we can also define with equal clarity which test, if any, best addresses that need. The

answer might also illustrate why protocols differ: perhaps medical–technical tests are ordered in an attempt to answer a question that is not of a medical–technical nature.

References

- Fernández-Torre JL, Hernández-Hernández MA, Muñoz-Esteban C. Non-confirmatory electroencephalography in patients meeting clinical criteria for brain death: scenario and impact on organ donation. *Clin Neurophysiol* 2013;124:2362–7.
- Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20–5.
- Wijdicks EF. Brain death. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011.

J. Gert van Dijk
Department of Neurology and Clinical Neurophysiology,
Leiden University Medical Centre, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden,
The Netherlands
Tel.: +31 71 526 2895.
E-mail address: j.g.van_dijk@lumc.nl

Available online 6 July 2013