

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**VALOR DE LOS METODOS DE IMAGEN  
EN EL DIAGNOSTICO DE LA  
MUERTE CEREBRAL.  
ANALISIS CLINICO-RADIOLOGICO**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por JOSE M. MILLAN JUNCOS  
para optar al grado de Doctor

Dirigida por el Prof. José Marcos Robles

Madrid, 1994

### INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

EL DR. D. JOSE MARCOS ROBLES, PROFESOR TITULAR DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que bajo su Dirección el Don José María Millán Juncos ha realizado el trabajo titulado: "Valor de los Métodos de Imagen en el Diagnóstico de la Muerte Cerebral. Análisis Clínico-Radiológico" para optar al Grado de Doctor.

Una vez revisado el citado trabajo, considera que reúne las condiciones necesarias y cumple las características adecuadas para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral. Por ello muestra su conformidad ante la Comisión del Doctorado de la Universidad Complutense de Madrid para que sea admitido dicho trabajo para optar al grado de Doctor.

V.º B.º  
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)

Fdo.: JOSE MARCOS ROBLES  
(fecha y firma) 21-JULIO-1994

D.N.I.:

D.N.I.: 7.512.313

### INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

El Consejo de Departamento de Radiología y Medicina Física a la vista de lo anterior, informar favorablemente la lectura y defensa de la Tesis Doctoral titulada: VALOR DE LOS METODOS DE IMAGEN EN EL DIANOSTICO DE LA MUERTE CEREBRAL. ANALISIS CLINICO-RADIOLOGICO.

Fecha reunión  
Consejo Departamento  
10 Mayo 1994

El Director del Departamento



Fdo.: J. B. Garreras Delgado  
(fecha y firma) 28.7.1994

*¡Dios mío, qué solos se quedan los muertos!*

**Gustavo Adolfo Bécquer**

**A los pacientes**  
**A Gracia**  
**A Alejandro y Jorge**  
**A mis padres**

## ***AGRADECIMIENTOS***

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido al buen término de este trabajo:

Al Prof. D. José Marcos Robles, Jefe del Departamento de Diagnóstico por Imagen del Hospital "12 de Octubre" de Madrid y Director de esta Tesis, por contagiarme su constante ilusión en el trabajo. Gracias a él esta Tesis vio la luz. Él fue durante mis estudios de Medicina, y sigue siendo en la actualidad, mi Maestro, con todo lo que esta palabra significa.

Al Prof. D. Amador Schüller Pérez, Catedrático Emérito de Patología Médica de la Universidad Complutense, quien, siendo Director del Departamento de Medicina de la Ciudad Sanitaria "1º de Octubre" entre los años 1974 y 1978, me hizo amar esta profesión. Su entusiasmo, humanidad y caballerosidad son para mí el espejo de mi vida profesional.

Al Dr. D. Juan M. Martínez San Millán, en la actualidad médico adjunto del Hospital "Ramón y Cajal", que colaboró en la interpretación de los datos y que me liberó de carga asistencial mientras escribía esta Tesis.

Al Dr. D. Andrés Amado, coordinador de transplantes del Hospital "12 de Octubre", que tuvo la amabilidad de permitirme el acceso a los archivos de la Unidad, estando siempre dispuesto a facilitarme cuantos datos eran necesarios.

A la Dra. Ana Ramos Gonzalez, médico adjunto de Neurorradiología del Hospital "12 de Octubre", por la ayuda prestada en la búsqueda y obtención de historias clínicas.

Al Dr. D. Santiago Madero García, médico adjunto de Neuropatología del Hospital "12 de Octubre", amigo y compañero, que me estimuló y aportó la iconografía anatomopatológica.

A D. Javier Lotero Gómez, licenciado en Biología Molecular por la Universidad Complutense y licenciado en Administración y Dirección de Empresas, especialidad de Estadística Multivariante y Análisis de Datos por la Universidad Carlos III de Getafe (Madrid), por efectuar el tratamiento estadístico del presente trabajo, realmente completo e impresionante.

Al Dr. D. Esteban García-Albea, Jefe de la Sección de Neurología del Hospital Universitario "Príncipe de Asturias" de Alcalá de Henares (Madrid), por

su valiosísima ayuda. El fue uno de los pioneros en tratar en profundidad el tema de la muerte cerebral en nuestro país, siendo su primer trabajo, aparecido en Archivos de Neurobiología en 1981, el guía y modelo que me animó a escribir esta Tesis.

A los Dres. D. Ramiro Díez Lobato y D. Javier Heredero, el primero Jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital "12 de Octubre" y el segundo médico adjunto de Neurocirugía del Hospital "Ramón y Cajal", de los que aprendí seriedad y elegancia en el trabajo y deseos continuos de progresar. Mi profunda admiración a ambos.

A todos mis compañeros de la sección de Neurorradiología del Hospital "12 de Octubre" que estudiaron a los enfermos y pusieron dedicación y empeño para que esta tesis llegara a buen fin.

A todo el personal de enfermería, auxiliares, celadores y personal administrativo de los hospitales "12 de Octubre" y "Ramón y Cajal" por su dedicación a los enfermos. Muchas gracias a todos.

## **LISTA DE LAS ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL PRESENTE TRABAJO**

ACVA .....	Accidente cerebrovascular agudo
ATP .....	Adenosin trifosfato
AVDO2 .....	Diferencia arterio-venosa de oxígeno
CAES .....	Conductos auditivos externos
CO .....	Monóxido de carbono
CRMO2 .....	Tasa de consumo metabólico de oxígeno
CrP .....	Creatin fosfato
EEG .....	Electroencefalograma
EKG .....	Electrocardiograma
Kr <sup>85</sup> .....	Krypton 85
LCR .....	Líquido cefalorraquídeo
mCi .....	Milicurios
MRA .....	Angiografía con resonancia magnética
PCR .....	Parada cardiorrespiratoria
PET .....	Tomografía por emisión de positrones
Pi .....	Fósforo insoluble
P <sup>31</sup> .....	Fósforo 31
RM .....	Resonancia magnética
ROI .....	Región de interés
Se <sup>75</sup> .....	Selenio 75
SNC .....	Sistema nervioso central
SPECT .....	TC por emisión de fotones
TC .....	Tomografía computadorizada
Tc <sup>99m</sup> -DTPA .....	Tecnecio 99m dietilentriamino del ácido pentaacético
Tc <sup>99m</sup> -HMPAO .....	Tecnecio 99m hexametilpropilena amina oxima
TCEA .....	Traumatismo craneoencefálico abierto
TCEC .....	Traumatismo craneoencefálico cerrado
TCES .....	Traumatismo craneoencefálico severo
Xe <sup>133</sup> .....	Xenon 133

## ***INDICE***

## INDICE

	<b><u>Pág</u></b>
<b>I. PREAMBULO</b> .....	1
1. Terminología y definiciones .....	1
<b>II. INTRODUCCION</b> .....	3
1. <u>REFERENCIAS HISTORICAS</u> .....	3
1.1. La Proclamación del Papa Pío XII .....	3
1.2. Estudios Neurológicos y Coma Dépassé .....	4
1.3. Los Criterios de Harvard .....	5
1.4. La Declaración de Sidney .....	6
1.5. El Cerebro del Respirador .....	6
1.6. Hipertensión Intracraneal y Muerte Cerebral .....	6
1.7. El Estudio Colaborativo del NINDS .....	7
2. <u>CRITERIOS CLINICOS</u> .....	8
2.1. Criterios de Harvard .....	8
2.2. Criterios de Minnesota .....	9
2.3. Criterios Suecos .....	10
2.4. Criterios Japoneses .....	10
2.5. Criterios Británicos .....	10
2.6. Criterios del Estudio Colaborativo .....	11
2.7. Criterios de la Comisión Presidencial .....	12
2.8. Fuentes Potenciales de Error .....	12

3. <u>PRUEBAS DE CONFIRMACION</u> .....	13
3.1. Electroencefalografía .....	13
3.2. Otras Pruebas Complementarias .....	16
3.2.1. Criterios Metabólicos .....	16
3.2.2. Circulación Sanguínea Cerebral .....	18
3.2.2.1. Angiografía Cerebral .....	19
3.2.2.2. Angiografía Isotópica .....	23
3.2.2.3. Otros Métodos de Medición del Flujo Cerebral .....	25
3.2.3. Potenciales Evocados .....	27
3.2.4. Tomografía Computadorizada .....	27
3.2.5. Resonancia Magnética .....	29
3.2.6. Tests Farmacológicos .....	30
4. <u>CRITERIOS LEGALES</u> .....	31
4.1. Definición de Muerte .....	31
4.2. Aspectos Legales en España .....	32
4.3. Postura y Criterios en España .....	34
4.3.1. Aspectos Médicos .....	34
4.3.2. Criterios de Muerte Cerebral .....	36
5. <u>LA MUERTE CEREBRAL EN NIÑOS</u> .....	37
6. <u>EL SINDROME APALICO</u> .....	39
7. <u>ANATOMIA PATOLOGICA</u> .....	41
7.1. El Cerebro del Respirador .....	41

<b>III. OBJETIVOS</b> .....	44
<b>IV. MATERIAL Y METODOS</b> .....	45
1. PACIENTES .....	45
2. METODO RADIOLOGICO .....	46
3. METODO ESTADISTICO .....	50
<b>V. RESULTADOS</b> .....	55
1. FACTORES ETIOLOGICOS .....	55
2. APARIENCIA EN TC .....	56
3. HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS .....	61
<b>VI. DISCUSION</b> .....	63
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	80
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA</b> .....	83
<b>IX. TABLAS</b> .....	101
<b>X. FIGURAS</b> .....	107

## ***I. PREAMBULO***

## **1. TERMINOLOGIA Y DEFINICIONES**

Para una mayor claridad de los conceptos utilizados en esta Tesis se exponen a continuación los más utilizados con su correspondiente definición, según Korein (1):

**Muerte.** – Cese de la vida, terminación de la existencia. Los criterios médicos la definen clásicamente como el cese de las funciones vitales. Estas son la pérdida irreversible de las funciones cardiorrespiratoria y nerviosa. Los criterios para determinar tales pérdidas incluyen la ausencia de latido cardíaco, de la presión arterial, de la respiración y de la activación motora. Otros criterios, principalmente medicolegales o forenses, emplean el comienzo del *rigor mortis* o incluso la putrefacción.

**Muerte cerebral.** – Destrucción irreversible del contenido neuronal existente en la cavidad craneal: hemisferios cerebrales, tronco encefálico y cerebelo. Esto no significa que todas las neuronas estén muertas, sino que la lesión es irreversible, irremediable, y lo suficientemente extensa para que sobrevenga inevitablemente la parada cardíaca en un breve plazo de tiempo.

**Muerte del tronco cerebral.** – Algunos investigadores lo consideran equivalente a la muerte per se del ser humano. Puede haber, sin embargo, actividad electroencefalográfica y circulación cerebral y, por tanto, no cumple criterios de muerte cerebral. Estos pacientes pueden evolucionar hacia la muerte cerebral o persistir en coma durante un largo periodo de tiempo.

**Coma “dépassé”.** – Término utilizado por la escuela francesa de neuropsicología y que hoy día se considera equivalente a la muerte cerebral.

**Estado vegetativo persistente.** – Este término se considera similar al de *muerte neocortical* o *síndrome apático*. Incluye una situación de destrucción

de la corteza cerebral con respecto de las funciones vegetativas. En este cuadro no hay ninguna función cortical superior, incluyendo las asociaciones simbólicas y actos proposicionales. Se prefiere el término "persistente" porque indica una situación de incapacidad con un futuro incierto, mientras que "permanente" implica irreversibilidad. Estado vegetativo persistente es un diagnóstico: estado vegetativo permanente es un pronóstico. Este cuadro es más conocido por los pacientes que sobreviven largos periodos de tiempo conectados al respirador, como el caso de Karen Ann Quinlan.

**Síndrome apático.**– Término en desuso y considerado por algunos arcaico, implica destrucción del palium (estructuras neocorticales de los hemisferios cerebrales). Similar a estado vegetativo persistente.

**Coma irreversible.**– Solamente indica cualitativamente la irreversibilidad del proceso cerebral y puede incluir tanto al síndrome apático como a la muerte cerebral.

**Respirator brain.**– Estado final de destrucción cerebral definido anatomopatológicamente en un paciente con muerte cerebral y conectado a un respirador y otros medios de soporte vital.

**Reflejos cefálicos.**– Aquellos que requieren estructuras del tronco intactas. Son fenómenos vegetativos e incluyen la reacción pupilar a la luz y movimientos extraoculares como reacción al estímulo laberíntico (reflejos oculocefálico y vestibular).

**Reflejos medulares.**– Aquellos que requieren estructuras medulares intactas. Puesto que la muerte cerebral puede ocurrir con una médula espinal intacta, la presencia de reflejos medulares no va en contra del diagnóstico de muerte cerebral.

## ***II. INTRODUCCION***

## **1. REFERENCIAS HISTORICAS**

Desde tiempos antiguos muerte significaba el cese del latido cardiaco y de la respiración. La certificación forense del fallecimiento implicaba necesariamente la parada cardiorrespiratoria y obligaba a constatar la ausencia de latido cardiaco mediante auscultación y la ausencia de función respiratoria mediante un espejo. Con el desarrollo de aparatos y mecanismos artificiales de mantenimiento de estas funciones en las modernas unidades de cuidados intensivos está claro que este concepto ha quedado desfasado. En la actualidad está establecido que la muerte real sobreviene cuando cesa la función cerebral irreversiblemente y no la cardiaca como se consideraba clásicamente. De manera evidente la parada cardiaca implica la muerte cerebral por anoxia en unos minutos. También hoy se conoce que específicamente esta muerte cerebral es función del tronco cerebral (1, 2). El cese de esta actividad determina que el paciente está realmente muerto, aunque el latido cardiaco se conserve y pueda haber cierta actividad eléctrica neuronal en los hemisferios cerebrales (1).

### ***1.1. LA PROCLAMACION DEL PAPA PIO XII***

En la década de los 50 el grado de desarrollo de los sistemas de soporte vital había llegado hasta tal punto que se habían llegado a plantear problemas éticos y religiosos. En 1957 un grupo de anesthesiólogos en visita al Papa Pío XII le pidieron consejo sobre la utilización de esta tecnología en enfermos terminales con irreparable destrucción del cerebro. Surgía la cuestión en la aplicación de los avances tecnológicos en mantener con vida un cuerpo sin cerebro. Este problema suscitó la aparición de una alocución papal que fue publicada al año siguiente titulada "La Prolongación de la Vida" (3). De las distintas afirmaciones hechas por el Papa en este documento dos merecen destacarse. La primera es que la determinación de la muerte no es cosa de la Iglesia, sino de la Medicina: "Queda en manos del médico ... el dar una definición

clara y precisa de 'muerte' y del 'momento de la muerte' de un paciente que va más allá del estado de inconsciencia". La segunda es que cuando *no existe esperanza* no debe haber oposición a la muerte con medidas *extraordinarias*. El problema aparece precisamente en definir qué se entiende por "sin esperanza" y "medidas extraordinarias".

## **1.2. ESTUDIOS NEUROLOGICOS Y COMA DEPASSE**

En 1959 en las salas del Profesor Mollaret en el Hospital Claude Bernard de París se acuña el término "coma dépassé" (más allá del coma, ultracoma) (4) y ese mismo año Wertheimer y col. (5) hablan de "la mort du système nerveux". Los resultados de estos estudios fueron publicados por Fischgold y Mathis (6), Jouvét (7) y Mollaret y Goulon (4) en ese año. Los pacientes estudiados estaban en coma con ausencia de respiración espontánea y, además, estaban arrefléxicos. Se estudiaron con EEG y registros electrofisiológicos de la superficie cerebral y estructuras profundas del cerebro, entre ellas el tálamo. La ausencia de actividad electrofisiológica fue considerado como una confirmación de la irreversible disfunción del cerebro. Algunos de estos investigadores también describieron las alteraciones neuropatológicas postmortem en las que, si había transcurrido suficiente tiempo entre el cese de la función cerebral (por cese de la circulación cerebral) y la parada cardíaca (cese de la circulación sistémica) se podía apreciar un cuadro de necrosis masiva y autofisis cerebral. Estos hallazgos patológicos fueron más tarde descritos por Walker y col. (8) y Lindenberg (9) en el "cerebro del respirador" ("respirator brain").

Aunque ya se empleaba en la terminología médica el término de "órganos de cadáveres frescos" no fue hasta 1968 cuando se empezó a usar ampliamente la terminología "muerte cerebral". El transplante del primer corazón humano provocó un gran impacto mundial pero al mismo tiempo significó el tener que educar a la población que la continuación del latido cardíaco no significa por sí mismo que el donante está realmente vivo (10). De esta forma hubo que

emplear este nuevo concepto de "muerte cerebral" para poder facilitar la comprensión y comunicación entre médicos entre sí y entre médicos y familiares del paciente y donante.

### **1.3. LOS CRITERIOS DE HARVARD**

En 1968 el *Ad Hoc Committee to Examine the Definition of Brain Death* (11) creado en Harvard para buscar unos criterios que definiesen el coma irreversible publicó sus resultados. Estos criterios no se hicieron orientados a la facilitación del trasplante de órganos, sino más bien como una respuesta a la pregunta "¿Cuándo se debe desconectar el respirador?". El comité propuso que el paciente que estuviera en coma, apnéico y, en ausencia de intoxicación por drogas e hipotermia, no tuviera respuestas a estímulos, con reflejos cefálicos y medulares ausentes y sin evidencia de actividad biológica en un trazado estándar del EEG tenía un cerebro sin función cerebral. La persistencia de este síndrome, incluyendo un trazado plano en el EEG durante 24 horas, supondría un intervalo de tiempo razonable para asumir que este estado de silencio funcional cerebral sería permanente. De este modo, este Comité igualaba la muerte cerebral con el coma irreversible.

Sin embargo, los criterios de Harvard tenían limitaciones. El periodo de 24 horas de intervalo era arbitrario y la detección de intoxicación por drogas no es siempre posible. Además pueden persistir arcos espinales reflejos en presencia de muerte cerebral. Tampoco la terminología era clara. El término *coma irreversible* podría utilizarse para describir pacientes que no están en muerte cerebral, sino en un estado de coma crónico o estado vegetativo persistente. *Muerte cerebral* no es tampoco en términos absolutos apropiado por cuanto el cerebro puede estar destruido y permanecer intacto el tronco encefálico o viceversa (12).

#### **1.4. LA DECLARACION DE SYDNEY**

También en 1968 se hizo la declaración de Sydney en el sentido de acoplar el problema del diagnóstico de muerte cerebral al transplante de órganos. En ella se afirma que la muerte es un proceso en el cual aunque en un cuerpo multicelular pueda haber un gran grupo celular vivo esto no significa que el organismo como un todo esté vivo. También se declara que en situaciones de transplante de órganos la confirmación de la muerte debe ser hecha por dos médicos no relacionados con el procedimiento de transplante (13).

#### **1.5. EL CEREBRO DEL RESPIRADOR**

Al mismo tiempo en Europa las influencias eran más anatómicas en el sentido clásico y se buscaba más una correlación clinicopatológica (14, 15). Se sospechaba que los pacientes apneicos y comatosos conectados a un respirador tenían un "*cerebro totalmente destruido*", surgiendo entonces la designación de "*respirator brain*" (9, 16). Sin embargo, este concepto era más anatomopatológico y carente de aplicación práctica, por cuanto es necesaria una biopsia para demostrar la necrosis de la muestra obtenida en enfermos comatosos terminales.

#### **1.6. HIPERTENSION INTRACRANEAL Y MUERTE CEREBRAL**

Por otro lado, mucho antes de que apareciese el concepto de "muerte cerebral" se conocía que la hipertensión intracraneal aguda producía cambios de perfusión cerebral con traducción angiográfica característica (17-19). Una vez que la presión arterial adecuada para perfundir el cerebro es inferior a la presión intracraneal elevada, la circulación cerebral se detendrá y se producirá un infarto cerebral total (20, 21).

Debido a que la destrucción total del cerebro es el concepto básico que parece definir la muerte cerebral todos los esfuerzos deberían llevar a

determinar la circulación cerebral en todos los estudios médicos para establecer este hecho. Si se demuestra que no existe circulación intracraneal en dos determinaciones separadas adecuadamente con una duración que exceda de la tolerancia máxima a la anoxia significaría que habría alteraciones morfológicas de muerte cerebral (10).

Existen, pues, dos conceptos, uno fisiológico, la persistencia de un estado de coma irreversible y otro anatomopatológico, la necrosis total del cerebro. Sin embargo, estos conceptos están basados en hechos retrospectivos e hipotéticos. Por ello se diseñó un estudio prospectivo para llegar a establecer de una vez por todas y con el mayor consenso posible el diagnóstico de muerte cerebral.

### **1.7. EL ESTUDIO COLABORATIVO DEL NINDS**

El *National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS)* de Bethesda, fue el encargado de realizar este estudio. Se eligió un modelo multicéntrico en el que se incluían tests clínicos y de laboratorio estandarizados y protocolos electrofisiológicos y neuropatológicos. El grupo de pacientes se incluyó independientemente de la causa del coma e incluso antes de que se estableciese la causa etiológica. Se siguió el curso evolutivo y se hizo la autopsia a todos ellos. Los criterios de Harvard de 1968 se consideraron demasiado conservadores por muchos clínicos participantes en este estudio debido a que los reflejos medulares pueden persistir durante un tiempo después de que los demás se han abolido, inclusive en cuerpos decapitados (22, 23). El estudio piloto se realizó entre 1969 y 1972 sobre 503 pacientes en coma. Quizá uno de los hallazgos más sorprendentes es que las autopsias no siempre mostraban signos de autólisis cerebral u otros hallazgos relacionados con muerte cerebral invariablemente en todos los casos. También se encontró que, excluidos todos los casos de coma secundario a intoxicación por drogas, ningún paciente se recuperó teniendo un EEG plano durante un registro continuo de 30 minutos.

## **2. CRITERIOS CLINICOS**

Son varias las recomendaciones propuestas por los diferentes comités para la definición clínica de muerte cerebral. Según Posner (24) los principios generales en que se basan todas ellas son:

- Coma de causa conocida
- Falta de respuesta cerebral
- Ausencia de reflejos de tronco

El primer punto obliga a conocer la causa del coma, excluyéndose del diagnóstico de muerte cerebral los comas no filiados. Si existe intoxicación o sospecha de intoxicación del sistema nervioso central por drogas depresoras tampoco debe realizarse el diagnóstico de muerte cerebral. La hipotermia (temperatura inferior a 32° C) es igualmente excluyente. Debe ser norma obligada previa corregir cualquier anomalía metabólica, de circulación y oxigenación.

El segundo principio es la falta de respuesta cerebral, es decir, la demostración de la destrucción cerebral mediante examen clínico y pruebas complementarias (EEG, angiografía cerebral, gammagrafía, etc.)

El tercer principio establece la ausencia de valor funcional del tronco cerebral con la arreactividad de las pupilas, ausencia de reflejos vestibulares y la apnea.

### **2.1. CRITERIOS DE HARVARD (1968)**

Los criterios de Harvard (11) representan uno de los pioneros intentos en determinar clínicamente la muerte cerebral. Estos criterios propuestos son:

- *Prerrequisitos:* Ausencia de hipotermia y exclusión de drogas o fármacos depresores del SNC.
- Coma sin ningún tipo de reactividad o respuesta, incluyendo estímulos intensamente dolorosos.
- Ausencia de cualquier tipo de movimiento.
- Ausencia de movimientos respiratorios tras 3 minutos de retirada del respirador.
- Ausencia de reflejos: pupilas fijas, dilatadas, arreactivas; ausencia de reflejos oculomotores y oculovestibulares, incluida la irrigación timpánica con agua helada; ausencia de reflejos corneales, faríngeos, deglutorios o espinales.
- EEG plano durante 10 minutos de forma espontánea y tras estímulos dolorosos o auditivos.
- Persistencia de la situación pasadas 24 horas.

Korein (1) ha resumido el espectro de todos los criterios clínicos propuestos de muerte cerebral con posterioridad a los criterios de Harvard de 1968 y que se presentan en la Tabla 1.

## **2.2. CRITERIOS DE MINNESOTA (1971)**

Los criterios propuestos por Mohandas y Chou (25) de la Universidad de Minnesota se basan en los siguientes puntos:

- *Prerrequisito básico* es el diagnóstico de una lesión cerebral irreparable.
- Ausencia de movimientos espontáneos
- Ausencia de respiración espontánea
- Ausencia de reflejos del tronco cerebral
- Persistencia de la situación pasadas 12 horas

### **2.3. CRITERIOS SUECOS (1972)**

Los criterios escandinavos añadieron a los criterios básicos la necesidad de demostrar la ausencia de circulación cerebral (26). Estos criterios resultan atractivos por cuanto existe un mínimo de tiempo desde que se considera el diagnóstico de muerte cerebral y la decisión de realizar la arteriografía y porque son independientes de la etiología, incluyendo los agentes tóxicos. Estos criterios son los que se exponen a continuación:

- Coma arreactivo.
- Apnea.
- Ausencia de reflejos del tronco.
- EEG plano.
- Ausencia de relleno de los vasos cerebrales en dos angiografías separadas entre sí por un intervalo de 25 minutos.

### **2.4. CRITERIOS JAPONESES (1973)**

Los criterios del *Estudio Colaborativo Japonés* (27) ilustran el principio de simplificar las pruebas y acortar su tiempo de aplicación:

- *Prerrequisito básico:* diagnóstico de lesión primaria cerebral.
- Coma profundo.
- Parada respiratoria.
- Dilatación pupilar bilateral y reflejos pupilares y corneales ausentes.
- EEG plano.
- Caída abrupta de la tensión arterial de 40 mmHg con hipotensión.
- Persistencia de la situación pasadas 6 horas.

### **2.5. CRITERIOS BRITANICOS (1976)**

En 1976 el *Royal Colleges and Faculties of the U.K.* publicó su estudio relativo a la muerte cerebral (28) en el que como novedad no considera al EEG como requisito imprescindible en el diagnóstico de muerte cerebral.

- *Prerrequisitos básicos:* Ausencia de sospecha de intoxicación por fármacos, exclusión de hipotermia y exclusión de causas metabólicas o endocrinas como origen del coma.
- Coma profundo.
- Apnea no relacionada con fármacos o relajantes musculares.
- No debe haber duda de que la causa del coma es un daño cerebral irremediable.

## **2.6. CRITERIOS DEL ESTUDIO COLABORATIVO (1977)**

Quando aparecieron los resultados del *Estudio Colaborativo del NINDS (29-31)* hubo consenso en cuanto a que criterios polémicos quedaron mejor definidos, popularizándose en Estados Unidos con el nombre de Cerebral Survival Criteria (31). Aunque sus resultados aparecieron de forma fragmentada ciertos hallazgos se consideraron concluyentes y se adoptaron como criterios de muerte cerebral:

- Coma arreactivo.
- Apnea.
- Pupilas dilatadas y arreactivas.
- EEG plano.
- Persistencia de la situación pasados 30 minutos o 6 horas después del coma.
- Test de confirmación de ausencia de flujo cerebral arterial.
- Realización de todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos apropiados.

En general todos los criterios tienden a reducir el periodo de tiempo de 24 horas inicialmente establecido por los criterios de Harvard y a asociar pruebas complementarias confirmatorias. Mientras que el criterio de muerte cerebral como muerte del tronco cerebral es defendido por la mayoría de los científicos, otros no comparten este concepto. Por eso, en muchos países se

obliga a la confirmación de la muerte de todo el cerebro, y no sólo del tronco, por medio de la realización de un EEG que debe ser plano, o a la ejecución de técnicas que verifiquen la ausencia de flujo cerebral, usualmente con angiografía convencional, digital o isotópica.

## **2.7. CRITERIOS DE LA COMISION PRESIDENCIAL (1981)**

En 1981 la *President's Comission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research* (32, 33) elevó sus recomendaciones tratando de aunar este viejo divorcio entre posturas exclusivamente clínicas y la necesidad de pruebas confirmatorias de muerte cerebral. Entre sus recomendaciones destacan:

- Aceptar los criterios clínicos clásicos de muerte cerebral, realizando exámenes complementarios de confirmación sólo cuando exista alguna duda.
- Persistencia de los hallazgos clínicos 6 horas después de establecido el coma, elevándose este periodo hasta 12 horas en el caso de no realizar pruebas confirmatorias y 24 horas si existe anoxia cerebral.
- A los niños menores de 1 año, pacientes con shock, hipotermia o con trastornos metabólicos asociados e ingesta de fármacos no se les puede aplicar estos criterios con fiabilidad.

## **2.8. FUENTES POTENCIALES DE ERROR**

Independientemente de los criterios clínicos enunciados ha de hacerse especial énfasis en las fuentes de error de apreciación clínica, especialmente entre neurólogos. Posner (24) alerta sobre los peligros que entraña la valoración clínica de la muerte cerebral, ya que muchos signos neurológicos pueden en realidad ser debidos a muchas causas. Las pupilas fijas y arreactivas pueden ser secundarias a drogas anticolinérgicas, bloqueantes

neuromusculares o enfermedades previas. La ausencia de reflejos oculo vestibulares a agentes ototóxicos, supresores vestibulares o enfermedades previas. La ausencia de movimientos espontáneos a apnea postventilación y bloqueantes neuromusculares. La ausencia de actividad motora, en fin, a bloqueantes neuromusculares, síndrome de cautiverio o drogas sedantes. Es, pues, preciso excluir todas estas causas como potenciales fuentes de interpretación errónea de los resultados del examen neurológico. Para el examen pupilar hay consenso en admitir que las pupilas deben estar fijas bilateralmente, sin ninguna respuesta a la luz. Aunque deben estar dilatadas pueden estar en posición intermedia, pero nunca mióticas.

Puede haber más problema en determinar la apnea en un paciente asistido por un respirador artificial. Debido a la hiperventilación inducida y disminución del  $pCO_2$  es norma obligada esperar a que la elevación de la  $pCO_2$  estimule el centro respiratorio antes de concluir que existe apnea real. Por ello se llevan a cabo *tests de desconexión* del ventilador que aseguren el diagnóstico de apnea (34).

### **3. PRUEBAS DE CONFIRMACION**

#### **3.1. ELECTROENCEFALOGRAFIA**

El Electroencefalograma (EEG) es especialmente útil en la confirmación de la muerte cerebral. Un EEG puede realizarse al lado del lecho del enfermo sin ningún riesgo y totalmente fiable en manos de personal experimentado. En un estudio de 2.462 pacientes que tenían el EEG plano y cumplían los criterios de Harvard ninguno se recuperó (35). El EEG para la confirmación de muerte cerebral debe realizarse siguiendo las recomendaciones de la American Electroencephalographic Society que especifica una serie de requisitos técnicos (36, 37). Estos son:

- Un mínimo de 8 electrodos cutáneos en cuero cabelludo con una distancia entre ellos de al menos 10 cm. con un electrodo de referencia en oreja.
- La resistencia entre los electrodos debe estar comprendida entre 100 y 10.000 ohms
- Debe asegurarse el buen funcionamiento del sistema mediante la creación de artefactos manipulando los electrodos
- La sensibilidad debe aumentarse durante la mayor parte del registro entre 7 y  $2 \mu V / mm$
- Deben utilizarse constantes de tiempo de 0,3 o 0,4 segundos durante parte del registro
- Debe monitorizarse el registro cardiaco (EKG) y usar otros aparatos de monitorización, como un par de electrodos situados en el dorso de la mano derecha para excluir artefactos interpuestos de origen extracerebral
- Deben aplicarse estímulos dolorosos, luminosos y sonoros para valorar reactividad
- El tiempo mínimo de registro debe ser de 30 minutos
- Debe repetirse el trazado si existe duda sobre si existe silencio electrocerebral
- No se admite la transmisión telefónica del EEG para el diagnóstico de muerte cerebral.

También es importante darse cuenta de las fuentes de artefactos y otros problemas que pueden dificultar la interpretación del EEG. Entre estos se incluyen los relativos a la propia máquina que con altas ganancias y alta frecuencia no puede producir deflexiones de  $>2 \mu V / segundo$ ; a los electrodos que al secarse el gel de contacto puede ocasionar un incremento de la impedancia, o artefactos de 60 Hz si la resistencia de los electrodos es diferente entre sí, o errores en la colocación de los electrodos que pueden dar lugar a un falso silencio electrocerebral. Otros errores pueden aparecer por artefactos

provocados por los músculos o latido cardiaco del propio paciente o los derivados de los monitores y ventilador a los que está conectado el paciente en una unidad de cuidados intensivos (38).

El EEG no mide directamente la función del tronco. Un silencio eléctrico cerebral permite el diagnóstico de muerte cerebral, pero no excluye otras causas de EEG plano, isoelectrico o isopotencial. Se ha observado inactividad reversible en casos de intoxicación por drogas, hipotermia, encefalitis, anoxia, fármacos y traumatismos con recuperación posterior (35, 39-44). Sin embargo, al menos parte de estos casos no cumplían estrictamente los criterios de muerte cerebral clínicos (31). Este es un tema importante, ya que es conocida la recuperación de un coma con silencio eléctrico cerebral después de intoxicación con drogas hipnóticas o sedantes (39), persistiendo el silencio electrocerebral hasta 28 horas con recuperación completa posterior (40). Entre las drogas y fármacos que pueden dar lugar a un silencio completo cerebral en el EEG y coma reversible se incluyen los barbitúricos, bretylium, metaqualone, diazepam, mecloqualone, meprobamato y tricloroetileno (39-43). Se ha comunicado un caso de síndrome de Guillain-Barré simulando muerte del tronco cerebral reversible (44). Es recomendable que un paciente con inactividad eléctrica cerebral sea observado por un periodo de 6 horas al menos hasta que sobrevenga irreversiblemente la pérdida de funciones cerebrales desde el punto de vista clínico. Por el contrario, la demostración de actividad eléctrica cerebral excluye el diagnóstico de muerte cerebral.

Como se ha citado anteriormente, algún comité (Minnesota, Británico) no incluye necesariamente el EEG para establecer la muerte cerebral. Esto es especialmente relevante en el caso británico por cuanto su criterio es que la muerte cerebral es determinado por la función del tronco y que, por tanto, la función de los hemisferios cerebrales (y del EEG) para este diagnóstico es irrelevante (28). Sin embargo, existen casos documentados de muerte cerebral clínica reuniendo todos los criterios de Harvard en los que el EEG registró cierta

actividad cerebral con recuperación completa posterior (45). Este motivo y otros, fundamentalmente legales, han obligado a la introducción del EEG como requisito imprescindible en los criterios de muerte cerebral en la mayoría de los países, entre ellos España.

### **3.2. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Además del EEG se han desarrollado en los últimos tiempos técnicas complementarias para la confirmación de muerte cerebral. Aunque valorables como estudios confirmatorios, la mayoría de los comités existentes para la determinación de muerte cerebral no las incluyen entre sus criterios por considerarlos demasiado costosos, complejos y en algunos casos no estar disponibles con facilidad. En otras ocasiones es la falta de experiencia la que desanima a su utilización, aunque en la actualidad ya pueden considerarse como parte de la batería de pruebas disponibles.

En aquellos pacientes que cumplen los criterios clínicos de muerte cerebral el examen de confirmación que normalmente se hace es un EEG. Si existen dudas en cuanto a su interpretación o si los datos clínicos son incompletos se acude a otros estudios confirmatorios de muerte cerebral. Los estudios de flujo sanguíneo cerebral, bien por medio de isótopos o mediante angiografía cerebral, son los más utilizados y serán discutidos con posterioridad. Otros estudios se refieren a las medidas del metabolismo cerebral y a los potenciales evocados. No puede olvidarse el papel de la tomografía computada (TC) como base de este trabajo y como parte de los métodos de imagen, junto con la angiografía cerebral.

#### **3.2.1. CRITERIOS METABOLICOS**

En ausencia de actividad neuronal y glial el cerebro no utiliza oxígeno y, por tanto, la tasa de consumo de oxígeno metabólico ( $CRMO_2$  en sus siglas en inglés), medido en litros por 100 cc. de tejido cerebral por minuto, es

prácticamente cero. De igual manera, la cantidad de oxígeno sanguíneo que entra arterialmente y que sale por la vena yugular ( $AVDO_2$ ) es prácticamente la misma. Esto significa que la sangre arterial que entra en el cerebro no se desoxigena a su paso por él porque no es utilizado metabólicamente. De igual forma, la vía metabólica celular de la anoxia a través del ciclo del ácido láctico se pone en marcha, elevándose de esta manera el ácido láctico en el cerebro y desarrollándose una acidosis láctica. Así, pues, puede determinarse una muerte cerebral en términos de medición de  $CMRO_2$ ,  $AVDO_2$  y contenido de ácido láctico.

#### **3.2.1.1. Medición del Consumo Metabólico de Oxígeno ( $CMRO_2$ )**

La determinación del  $CMRO_2$  requiere el cateterismo del bulbo de la yugular y de la arteria carótida interna, obteniéndose muestras de sangre para análisis del  $O_2$  y  $CO_2$ . Se determina a través de la medida de flujo sanguíneo cerebral y la diferencia arteriovenosa de  $O_2$ . Existen dos problemas con esta técnica: [1] no pueden determinarse las medidas de todo el cerebro y [2] si existe muerte cerebral no habrá circulación cerebral y la muestra de sangre obtenida de la yugular no es representativa del flujo venoso cerebral.

Pevsner y col. (46) encontraron niveles reducidos de consumo de  $O_2$  en dos pacientes en coma que tenían un EEG plano. Estos niveles fueron de 0,6 y 0,0 cc  $O_2$  / 100 gm de cerebro / minuto respectivamente. Estos autores recomendaron el uso del  $CMRO_2$  como método fiable para el diagnóstico de muerte cerebral.

#### **3.2.1.2. Medición de la Diferencia Arteriovenosa de Oxígeno ( $AVDO_2$ )**

En la muerte cerebral no hay flujo sanguíneo cerebral y, por tanto, no debe haber diferencias significativas entre la tensión arterial y venosa de  $O_2$ . Si existe diferencia ésta es mínima y sería consecuencia del metabolismo

extracerebral. Esta diferencia arteriovenosa debe ser inferior a 2 volúmenes por 100 (47). También existen problemas en la medición de la AVDO<sub>2</sub>. Aunque en la mayor parte de los casos de muerte cerebral la medida de AVDO<sub>2</sub> es inferior a 2 vol por 100 se han documentado valores normales (6 vol por 100) en enfermos con muerte cerebral. Por el contrario, también se han descrito valores por debajo de 2 vol por 100 en pacientes en coma con perfusión de lujo sin reunir criterios de muerte cerebral. Por esta razón la determinación de la AVDO<sub>2</sub> no es un método muy fiable para su utilización en la muerte cerebral. En cambio, sí puede diferenciar entre un coma irreversible y un coma barbitúrico. Sokoloff (48) confirma que en la intoxicación barbitúrica la AVDO<sub>2</sub> es normal o incluso está aumentada debido a que el CMRO<sub>2</sub> está más disminuido que el flujo arterial cerebral debido al efecto de los barbitúricos.

#### **3.2.1.3. Contenido de ácido láctico en el LCR.**

Aunque el contenido de lactato en el LCR está aumentado en todos los casos de coma, exceptuando los casos de intoxicación barbitúrica, en la muerte cerebral el contenido de ácido láctico en el LCR es anormalmente alto (10-15 mEq / l). Igualmente los niveles de lactatodeshidrogenasa están elevados. Yashon y col. (49) creen que existe una correlación entre los niveles elevados de ácido láctico, la presencia de silencio eléctrico cerebral y muerte cerebral. Para niveles de lactato de 3,77 mEq / l el cerebro es capaz de crear potenciales por encima de 6-7 Hz, mientras que cuando el ácido láctico alcanza valores de 6,72 mEq / l en LCR, como ocurre en la muerte cerebral, el cerebro es incapaz de desarrollar potenciales eléctricos demostrables en un registro de EEG.

#### **3.2.2. CIRCULACION SANGUINEA CEREBRAL**

El objetivo de todos los métodos para determinar, directa o indirectamente, el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes con criterios de muerte cerebral es demostrar la ausencia de circulación sanguínea cerebral.

Estos métodos, sobre todo los directos como la angiografía, se han popularizado más en países europeos, donde la ausencia de circulación cerebral es sinónimo de muerte cerebral. Para demostrar esto se han propuesto numerosas técnicas, aunque el método ideal para la medición del flujo sanguíneo cerebral debería tener las siguientes características (50):

- Ser no invasivo y no agresivo
- Ser fácilmente interpretable y no ocasionar dudas
- Poder utilizarlo en unidades de cuidados intensivos
- Que no requiera elementos especiales que no puedan ser encontrados en el propio hospital
- Que mida el flujo infra y supratentorial
- Que sus resultados no dependan del flujo y colaterales incrementados del territorio de la carótida externa que ocurre normalmente en pacientes con muerte cerebral.

#### **3.2.2.1. Angiografía Cerebral**

En muchas clínicas se considera que la angiografía cerebral de los 4 vasos es el método decisivo en el diagnóstico final de muerte cerebral. La angiografía carotídea exclusivamente no permite la evaluación de la circulación de las estructuras del tronco y fosa posterior y, por tanto, es inadecuada como prueba de muerte cerebral.

La demostración de los sistemas carotídeos y vertebrobasilar puede hacerse mediante: [1] cateterismo selectivo de las dos carótidas y las dos vertebrales por vía femoral o axilar; [2] punción directa de las carótidas y vertebrales; y [3] panangiografía cerebral mediante inyección en el arco aórtico a través de un catéter pigtail o por inyección retrógrada braquial.

Actualmente este método es simple y seguro, prefiriéndose la vía femoral y la inyección selectiva del contraste. El contraste debe inyectarse a una

presión de 2-3 atmósferas y, debido al enlentecimiento de la circulación que ocurre en los casos de muerte cerebral, deben hacerse series de placas dando un tiempo mucho más largo que en una angiografía estándar.

Aunque la técnica arriba mencionada es simple y fácil de realizar hay autores que prefieren la inyección en arco aórtico y valorar los troncos supraaórticos en su totalidad. Riishede y Jacobsen (51) estudiaron 31 pacientes en coma y en apnea (13 con traumatismos craneales severos, 10 tumores intracraneales y 8 lesiones vasculares) con angiografía hecha con este método y encontraron que las arterias carótidas internas y las vertebrales se rellenaban muy lentamente de contraste, deteniéndose éste por completo de forma afilada hasta una distancia variable de la base craneal. En 30 de los casos no hubo entrada de contraste en los vasos del árbol arterial carotídeo interno y vertebrobasilar. En 1 caso hubo un tenue llenado de la primera porción de las arterias cerebral anterior y media A1 y M1 que apareció a los 11 segundos de la inyección en la aorta ascendente y 4 segundos después de que el contraste hubiera desaparecido de la circulación carotídea externa. También Greitz y col. (52) proclaman las excelencias de la inyección aórtica del contraste por su mayor simplicidad y porque el llenado de la carótida externa sirve de control. En el grupo de 42 pacientes estudiados por estos autores, sin o con inyección selectiva después, hallaron una detención del contraste en sitios variables, incluyendo bifurcación carotídea cervical, sifón carotídeo y tronco de la cerebral media. Bradac y Simon (53) creen también que la inyección aórtica es el método de elección. Sin embargo, Busse y Vogelsang (54), aún considerándolo bueno para adultos, lo cuestiona en niños.

La ausencia de relleno de contraste de la circulación arterial de ambas carótidas internas y del sistema vertebrobasilar es un criterio absoluto en el diagnóstico de muerte cerebral. Ahora bien, los hallazgos angiográficos pueden ser de varios tipos (52). Raramente puede haber un progresivo afilamiento del contraste hasta que se detiene completamente en la porción cervical de la

carótida interna a distancia variable, pero lo habitual es que el contraste se detenga abruptamente a nivel de la base craneal o en el sifón carotídeo, cerca de la clinoides anterior o posterior, con o sin visualización de la arteria oftálmica. En casos muy raros puede existir un llenado tardío tenue de la porción supraclinoidea de la carótida interna y de aún más tenuemente de la porción proximal de la cerebral media y, más raramente, de la cerebral anterior. El contraste se detiene normalmente de manera simétrica en ambas circulaciones carotídeas, aunque puede haber cierta asimetría. En todos los casos se obtiene un llenado completo e incluso precoz de las ramas de la arteria carótida externa bilateralmente. Nunca se observa llenado en fase venosa.

A nivel del sistema vertebrobasilar la detención del contraste se produce en la entrada en la cavidad craneal, a nivel de la unión occipitovertebral. De modo ocasional puede rellenarse de forma filiforme la porción más proximal de la arteria basilar, rellenándose retrógradamente la arteria vertebral del otro lado.

Normalmente se origina un fenómeno consistente en que, a medida que los fenómenos fisiopatológicos que suceden en la muerte cerebral progresan y la presión intracraneal se va elevando, ocurre una visualización cada vez menor de la circulación intracraneal hasta que se produce su detención en la base craneal. Pero frecuentemente la circulación vertebrobasilar persiste durante unas horas después de que ha cesado por completo la circulación carotídea interna. Por esta razón Bücheler y col. (55) sugieren que la angiografía no se lleve a cabo muy precozmente después de que se ha hecho el diagnóstico clínico de muerte cerebral, sino que se debe demorar hasta que la circulación sistémica y la temperatura corporal, así como la diferencia A-V de oxígeno disminuyan.

**3.2.2.1.1. Errores de Interpretación:** Debe tenerse presente que la hipertensión intracraneal puede ser transitoria. Ya Riishede y Ethelberg (17), que por vez primera describieron el fenómeno de la ausencia de relleno

angiográfico en 5 pacientes con masas supratentoriales y herniación tentorial, resaltaron que el éstasis observado no era debido a trombosis de los vasos cerebrales y que en algunos casos este fenómeno podría ser reversible. Otros autores (56-58) refieren el hecho de que el drenaje de líquido ventricular y la disminución resultante de la hipertensión intracraneal permitió un llenado arterial en la angiografía.

Otros errores de interpretación pueden ser debidos a los siguientes factores:

- Circulación lenta o difusa.
- Inyección subintimal del contraste.
- Disminución marcada de la presión arterial (con frecuencia asociada con bradicardia).
- Espasmo o trombosis bilateral de las carótidas.

Por el contrario, un llenado artificial debido a la inyección forzada del contraste se ha descrito como causa de falso negativo de muerte cerebral (59). De forma anecdótica se ha descrito un caso de muerte cerebral clínica con circulación cerebral arterial preservada (60). Se trataba de un paciente de 44 años que cumplía los criterios clínicos de muerte cerebral al día siguiente a una hemorragia subaracnoidea. En la autopsia se encontró un masivo infarto del tronco. No obstante, como sugieren los propios autores, la explicación al llenado angiográfico en condición de muerte cerebral es que se realizó cuando aún el compartimento supratentorial estaba irrigado.

Con el avance tecnológico se ha empleado la angiografía intraarterial por substracción digital y la angiografía intravenosa por substracción digital con las mismas indicaciones y resultados que la angiografía convencional: la no visualización de circulación cerebral en presencia de una circulación extracraneal normal (61). Por vía arterial es preferible para mayor seguridad diagnóstica, con la ventaja adicional de emplear un menor volumen de contraste radiológico cuando

se quieren proteger órganos susceptibles de donación. Por vía venosa es preferible la inyección en aurícula derecha por cateterismo a través de la vena femoral para alcanzar la máxima concentración posible de contraste en los vasos supraaórticos.

### **3.2.2.2. Angiografía isotópica**

La angiografía mediante isótopos fue introducida por Maynard y col. (62) en 1969, constituyendo un medio no invasivo de valoración de la circulación cerebral. Las variaciones en este método derivan del uso de diferentes radiotrazadores y proporciona una excelente forma de demostrar la actividad isotópica en los vasos cerebrales y senos venosos intracraneales. Una gammagrafía "vacía" indica una ausencia de flujo sanguíneo cerebral.

La técnica empleada por Maynard y col. (62) es la de la inyección intravenosa de 15 milicurios de pernectato de sodio ( $Tc^{99m}$ ) en forma de embolada en una vena antecubital. Después de 5 segundos se toman imágenes cada 3 segundos durante 24 segundos con una gammacámara situada frente a la frente del enfermo. Goodman y col. (63) comprobaron la ausencia de actividad en los grandes vasos cerebrales y senos venosos en 3 pacientes con evidencia clínica de muerte cerebral. Ouaknine y col. (64) han resaltado que esta técnica puede evaluar circulación muy enlentecida, ya que el isótopo puede permanecer intravascularmente hasta 15 minutos en algunos casos. En los casos de muerte cerebral la captación isotópica se restringe al territorio de la carótida externa (cuero cabelludo, músculo temporal, musculatura del cuello y mucosa nasal y cabeza-cuello). La presencia del isótopo en estas localizaciones y la ausencia de actividad en los senos longitudinal superior y lateral serían las claves para interpretar una gammaangiografía como ausencia de flujo cerebral.

En el momento actual se prefiere la utilización del  $Tc^{99m}$  hexametilpropilen amina oxima ( $Tc^{99m}$  HMPAO) para valorar la perfusión cerebral (65). Otros isótopos como el  $Tc^{99m}$  pernectato,  $Tc^{99m}$  glucoheptonato y  $Tc^{99m}$

DTPA no atraviesan la barrera hematoencefálica, siendo necesario asegurarse que el isótopo difunda adecuadamente para demostrar el grado de perfusión cerebral (66, 67). El  $Tc^{99m}$  HMPAO es lipofílico, cruza la barrera hematoencefálica intacta y es retenido por el tejido neuronal (65). Por tanto, la obtención de imágenes retardadas demuestra una actividad proporcional al flujo sanguíneo. Se consigue una más fácil interpretación de las imágenes y una adecuada calidad de imágenes de flujo en las arterias carótidas y de perfusión en el parénquima cerebral. La obtención de imágenes estáticas 1 a 2 horas después de la inyección de 5-30 mCi de  $Tc^{99m}$  HMPAO es suficiente para una correcta interpretación (65).

La correlación con la angiografía convencional es excelente (68, 69). Yatim y col. (70) comunican un caso en el que la arteriografía carotídea no mostró circulación cerebral y el estudio con  $Tc^{99m}$  HMPAO, en cambio, reveló captación cerebelosa. Posteriormente, en este caso la angiografía selectiva de la arteria vertebral confirmó el relleno de las ramas del sistema vertebrobasilar.

Debido a la facilidad de manejo, fácil interpretación de los resultados y la posibilidad de ejecutar la exploración en la misma unidad de cuidados intensivos, actualmente la angiografía isotópica está desplazando a la angiografía radiológica convencional y digital en el diagnóstico de confirmación de la muerte cerebral. En este sentido el  $Tc^{99m}$  HMPAO es el radiofármaco de elección para obtener las imágenes (65). Tan solo se debe ser prudente a la hora de valorar el flujo cerebral en situación de hipotermia y en hacer un control de calidad, ya que el  $Tc^{99m}$  HMPAO es un radiofármaco muy lábil. También debe comprobarse la ausencia de actividad significativa en los plexos coroideos, tiroides y glándulas salivares, mientras que el hígado debe captar acusadamente (71). Si surgiese alguna duda acerca del diagnóstico se puede realizar un  $Tc^{99m}$  HMPAO SPECT (72).

### **3.2.2.3. Otros Métodos de Medición del Flujo Cerebral**

Durante los primeros tiempos se idearon técnicas de medición directas e indirectas del flujo cerebral. Puestas en tela de juicio por muchos investigadores, hoy día muchas de ellas están en desuso y sin aplicación práctica. A continuación se exponen brevemente algunas de ellas:

- **Técnicas Intraarteriales:** Mediante la inyección percutánea intracarotídea de  $^{133}\text{Xe}$  se obtiene una curva plana, indicando la incapacidad del isótopo para alcanzar la cavidad craneal (73).
- **Técnicas Intracerebrales:** Inyectando  $^{133}\text{Xe}$  en el parénquima cerebral se obtiene un aclaramiento nulo cuando no existe circulación cerebral (74). Dos curvas de aclaramiento plano separadas por un intervalo de 10 minutos indicaría muerte cerebral. Otros trazadores empleados fueron el  $^{85}\text{Kr}$  (75) y el  $^{75}\text{Se}$  (76) con el mismo fundamento.
- **Técnicas Inhalatorias:** Utilizando óxido nitroso inhalado se mide su aclaramiento cerebral, encontrándose unos valores de flujo cerebral en pacientes con muerte cerebral entre 15,2 ml /100 g / min. (77) y 9,1 ml / 100 g / min. (78).
- **Ecoencefalografía:** La presencia o ausencia de circulación cerebral puede ser valorada indirectamente por la demostración de las pulsaciones vasculares intracraneales. Se recoge un eco medio y otros ecos a lo largo de todo el cerebro. La ausencia de ecos coincidiría con la ausencia de circulación intracraneal (79).
- **Ultrasonografía Doppler Transcraneal:** Este método permite la medición de la dirección, patrón y velocidad del flujo sanguíneo en los vasos intracraneales (80-84). La técnica fue desarrollada por Aaslid y col. (80) y

utilizada principalmente para evaluar el vasoespasmo en los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Hoy día se está utilizando con mayor frecuencia en la valoración de la parada circulatoria intracraneal, aunque sus principales inconvenientes se derivan de las posibles interferencias producidas por otros instrumentos eléctricos presentes en la unidad de cuidados intensivos (85). En un pequeño número de pacientes es imposible registrar señal transtemporal. En 1984 Aaslid y más tarde Ringelstein, Ries y Moskopp demostraron el patrón característico de flujo de la parada circulatoria intracraneal en la muerte cerebral (80, 81, 86). Verhagen y col. (85) estudiaron su utilidad en 14 casos de muerte cerebral, encontrando dos tipos de señal Doppler característicos de muerte cerebral: [1] un flujo oscilante anterógrado y retrógrado alternante y [2] una ausencia de flujo diastólico continuo. El registro de la señal Doppler es más fiable por vía transtemporal que transorbitario y en manos experimentadas es un buen método de diagnóstico de muerte cerebral.

- Determinación del Flujo de la Arteria Oftálmica: Con la valoración de la presencia y/o dirección del flujo en las arterias oftálmicas y sus ramas terminales se puede determinar indirectamente si existe circulación en la porción intracraneal de las arterias carótidas internas. Mediante oftalmoscopia puede observarse directamente el estado circulatorio de los vasos retinianos. Cuando se produce muerte cerebral se produce un apilamiento eritrocitario intraarterial ("sludging") visible en el fondo de ojo. Este fenómeno sólo se produce en la retina del 20% de los pacientes con muerte cerebral. También se puede estudiar el tiempo de circulación brazo-retina y el estado circulatorio de los vasos retinianos mediante la inyección de fluoresceína y el examen oftalmoscópico (87). La velocidad y sentido del flujo puede determinarse con Eco-Doppler direccional y concluir que existe muerte cerebral si: [1] aparece una elevación de la onda sistólica en las carótidas con inversión del flujo en parte de la onda diastólica y [2] no existe flujo o éste es intermitente en la arteria oftálmica (88).

### **3.2.3. POTENCIALES EVOCADOS**

El EEG es fundamentalmente un registro eléctrico del cerebro en reposo. En situaciones de hipotermia o depresión del SNC por drogas la actividad eléctrica cerebral se deprime, pero sin que esta actividad se elimine cuando se induce una excitación neuronal. Incluso en una anestesia profunda, una estimulación somatosensorial, visual o auditiva induce una respuesta eléctrica cortical. Se analiza por computadora la suma de todos estos pequeños potenciales eléctricos inducidos por estimulación para diferenciarlos de la actividad de fondo de bajo voltaje o "ruido".

Trojaborg y Jorgensen (89) estudiaron las respuestas evocadas en 50 pacientes en coma. En aquellos casos en los que no había reflejos cefálicos no pudieron obtenerse potenciales evocados somatosensoriales y visuales. Starr (90) encontró que los potenciales evocados auditivos del tronco tienen una latencia muy larga en pacientes con muerte cerebral. A medida que el cerebro muere los potenciales son de menor amplitud y cuando llega el momento de la muerte cerebral, si se llega a obtener alguna respuesta ésta es sólo una onda muy atenuada de larga latencia.

### **3.2.4. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

La tomografía computadorizada o computada (TC) es de vital importancia en el enfermo comatoso. Puede resultar un método de confirmación de muerte cerebral por varios motivos: [1] demostrando la causa primaria de la muerte cerebral; [2] valorando el estado de la circulación cerebral y [3] mostrando los cambios patológicos asociados a la muerte cerebral.

Con frecuencia la etiología del coma no está clara en la exploración clínica de un paciente arreactivo, por lo que se hace necesario la realización de una TC craneal al ingreso. En este momento se puede obtener el diagnóstico de

la causa del coma, mostrando una lesión estructural irreversible. La utilidad de la TC en la detección de la mayor parte de las lesiones intracraneales es indiscutible. Aunque algunas lesiones no son aparentes en las primeras horas, otras, principalmente las hemorragias, son fácilmente diagnosticables desde el primer momento. En el traumatismo craneoencefálico severo (TCES) brinda un panorama radiológico excelente con vistas al posible tratamiento quirúrgico de las colecciones hemorrágicas intracraneales y además por el valor pronóstico que comporta (91).

Otro gran beneficio de la TC es que el estudio contrastado puede indicar la presencia o ausencia de flujo sanguíneo cerebral. En condiciones normales la TC postcontraste muestra las arterias del polígono de Willis. Si al inyectar contraste no hay realce de las arterias cerebral media y anterior en las cisternas basales se puede sospechar obstrucción al flujo cerebral. Las aplicaciones recientes de los aparatos de última generación y la técnica de TC espiral abren nuevas expectativas en este terreno. La TC dinámica se ha utilizado para el diagnóstico de muerte cerebral con resultados satisfactorios (61, 92, 93). Con esta técnica Tan y col. (61) estudiaron 5 pacientes con criterios de muerte cerebral. Inmediatamente después de inyectar una embolada de contraste realizaron seis cortes secuenciales en un tiempo de 36 segundos sin desplazamiento de mesa y en un nivel de corte que abarcara lóbulos frontal, parietal y occipital. Posteriormente hicieron lo mismo a nivel de la fosa posterior. Tras medir amplias zonas del parénquima con el cursor obtuvieron curvas densidad-tiempo de las regiones de interés (ROI) comprobando que en todos sus pacientes no había ninguna elevación densitométrica tras la inyección del contraste en el área de interés, dando por resultado una curva plana en el gráfico de densidades-tiempo.

La tercera ventaja de la TC es la posibilidad de demostrar alteraciones anatomopatológicas que son características de la muerte cerebral. Aún no hay experiencia acumulada en este terreno, siendo uno de los objetivos de esta

Tesis. Sin embargo, los cambios patológicos son lo bastante variables como para que al parecer exista algún hallazgo patognomónico. Parece poco probable el diagnóstico precoz de muerte cerebral y cuando se puede sugerir en base a la TC es cuando las alteraciones patológicas son acusadas y ya el diagnóstico clínico es obvio.

Por tanto, el papel de la TC en el diagnóstico definitivo de la muerte cerebral está aún por descubrir, aunque ya hay publicados intentos en este sentido (94). Lo que sí queda claro es que su principal ventaja es la de establecer el factor etiológico del estado de coma.

### **3.2.5. RESONANCIA MAGNETICA**

Solamente existe un caso publicado en la literatura reciente (95) de diagnóstico de muerte cerebral con resonancia magnética (RM). Se trataba de una niña de 13 años con un astrocitoma irresecable, practicándose una RM para descartar una hemorragia de tronco debido a un empeoramiento clínico gradual. La RM mostró una ausencia de flujo cerebral que se confirmó mediante secuencias de eco de gradiente. La exploración clínica confirmó la muerte cerebral.

Otras técnicas y secuencias de RM pueden ser prometedoras, incluyendo la angiografía con RM (MRA) y las secuencias de contraste de fase. La primera con las mismas indicaciones y utilidad que el resto de los estudios de flujo cerebral, aunque con el inconveniente de precisar un largo periodo de tiempo de exploración y los problemas derivados de los numerosos aparatos mecánicos y electrónicos y medidas de soporte necesarios en los pacientes en muerte cerebral.

En modelos animales se ha empleado la Espectroscopia-RM con  $^{31}\text{P}$  y el eco-planar RM (96, 97). En ratas la espectroscopia con  $^{31}\text{P}$  muestra la

deplección del Pi insoluble, CrP y ATP en los cerebros muertos (96). La sangre desoxigenada actúa por susceptibilidad como un agente de contraste y, por tanto, puede valorarse la oxigenación cerebral utilizando imágenes de eco-gradiente eco-planar (97).

Dentro de las aplicaciones clínicas de la espectroscopia se han comunicado algunos casos, principalmente en niños. Kato y col. (98) utilizaron <sup>31</sup>P espectroscopia RM en 24 casos (7 niños y 17 adultos) que cumplieran criterios de muerte cerebral. Encontraron que en ninguno de los pacientes, excepto en uno, se detectaba ATP y CrP, que sí se detecta normalmente en cerebros sanos. Estos hallazgos resultan particularmente útiles en niños por debajo de 5 años de edad. Terk y col. (99) difieren al encontrar actividad metabólica con picos de ATP y CrP en un neonato con muerte cerebral.

### **3.2.6. TESTS FARMACOLOGICOS**

Se basan en la observación del efecto clínico o farmacológico de ciertas sustancias inyectadas por vía intravenosa. El procedimiento más empleado, propuesto por Ouaknine (100), es el **test de la atropina**. Se inyectan 2 mg. intravenosos de atropina y si no existe respuesta aceleradora cardiaca indicaría lesión del núcleo motor dorsal del vago (parasimpático). La respuesta simpática, al depender de los núcleos cervicales, puede estar intacta.

Un resumen de todos los estudios complementarios para la confirmación de muerte cerebral más utilizados con sus respectivas características puede encontrarse en la Tabla 2.

## **4. CRITERIOS LEGALES**

### **4.1. DEFINICION DE MUERTE**

La aceptación e incorporación a las diversas legislaciones de la muerte cerebral como definición de muerte, sin adjetivos, ha provocado un amplio debate entre filósofos, teólogos, abogados y médicos. En la mayoría de los Estados americanos aún permanece la definición médica de muerte basada en el *Black's Law Dictionary* que establece: "Muerte es ... el cese de la vida, el dejar de existir; definida por los médicos como un paro total de la circulación de la sangre y, por consiguiente, un cese de las funciones animales y vitales, como la respiración, el pulso, etc." (101). En general, sin embargo, teólogos y filósofos se resisten a dar una definición porque, entienden, que el concepto de muerte trasciende de definiciones y, más aún, de criterios clínicos concretos. Los médicos niegan sus intenciones de definir la muerte, que consideran un concepto filosófico y se limitan a constatar su presencia.

No se pueden encontrar referencias bíblicas ni talmúdicas al cese del latido cardiaco como signo de muerte. El *Código de las Leyes* considera al decapitado como muerto por la propia decapitación, considerándose los espasmos agónicos de un decapitado no como una evidencia de vida, sino como una consecuencia de la muerte (102). El *Génesis* señala: "Y el Señor creó al hombre del polvo de la tierra e instiló en su nariz el soplo de la vida" (103), haciendo referencia a la respiración como signo necesario de vida. Es, pues, la respiración más importante que el propio latido cardiaco en la doctrina judía tradicional. La Iglesia Católica basa la muerte en el momento de la separación del alma del cuerpo físico. Aunque esto no es medible objetivamente, los signos de muerte aparente (asístole y apnea) se han aceptado como indicadores válidos de la muerte real. Para los teólogos católicos esta separación del alma podría coincidir con el momento del cese irreversible de la función cerebral.

En el plano legal fue el Estado de Kansas en 1970 el primero que redactó un estatuto con definiciones alternativas de muerte:

“Una persona será considerada médica y legalmente muerta si en opinión de un médico, basado en los conocimientos ordinarios de la práctica médica, hay una ausencia de respiración y función cardíaca espontáneas y si debido a la enfermedad o entidad que causó directa o indirectamente el cese de estas funciones, o debido al tiempo transcurrido desde el cese de estas funciones, se consideran inútiles los intentos de reanimación; en este caso, la muerte se habrá producido en el momento del cese de estas funciones” (104).

Posteriormente otros Estados fueron adoptando paulatinamente definiciones legales parecidas a las aprobadas por Kansas. Hoy en día se han aunado criterios definitorios para emplear un solo lenguaje que defina la muerte. La *American Medical Association*, la *American Bar Association*, el *National Conference of Commissioners on Uniform State Laws*, el *President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research* y el *Task Force for the Determination of Brain Death in Children* han adoptado una definición común (105):

“Un individuo que ha sufrido, bien [1] un cese irreversible de sus funciones circulatoria y respiratoria o [2] un cese irreversible de todas sus funciones cerebrales, incluido el tronco, está muerto. Se debe realizar una determinación de muerte de acuerdo con normas médicas estándar aceptadas”.

#### **4.2. ASPECTOS LEGALES EN ESPAÑA**

La adecuación de la legislación española a los avances científicos se ha tratado de lograr con las siguientes normas:

- Ley 30/1979 de 27 de Octubre, de la Jefatura del Estado, sobre *Extracción y Transplante de Organos* (B.O.E. Nº 266, de 6 de

Noviembre de 1979)

“Artículo 5º.- Uno. La extracción de órganos u otras piezas anatómicas de fallecidos podrá hacerse previa comprobación de base en la existencia de datos de irreversibilidad de las lesiones cerebrales y, por tanto, incompatibles con la vida. El certificado de defunción será suscrito por tres médicos entre los que deberán figurar un Neurólogo o Neurocirujano y el Jefe del Servicio de la Unidad Médica correspondiente, o su sustituto; ninguno de estos facultativos podrá formar parte del equipo que vaya a proceder a la obtención del órgano o a efectuar al transplante”.

– Real Decreto 426/1980, de 22 de Febrero, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se desarrolla la Ley 30/1979 de 27 de Octubre, sobre Extracción y Transplante de Organos (B.O.E. Nº 63, páginas 5706-5707, de 13 de Marzo de 1980).

“ Artículo 10.- Los órganos para cuyo transplante se precisa la viabilidad de los mismos sólo pueden extraerse del cuerpo de la persona fallecida previa comprobación de la muerte cerebral basada en la constatación y concurrencia, durante 30 minutos, al menos, y la persistencia 6 horas después del comienzo del coma de los siguientes signos:

Uno.– Ausencia de respuesta cerebral, con pérdida absoluta de conciencia.

Dos.– Ausencia de respiración espontánea

Tres.– Ausencia de reflejos cefálicos con hipotonía muscular y midriasis.

Cuatro.– Electroencefalograma “plano”, demostrativo de inactividad bioeléctrica cerebral.

Los citados signos no serán suficientes ante situaciones de hipotermia inducida artificialmente o de administración de drogas depresoras del sistema nervioso central.

El certificado de defunción basado en la comprobación de la muerte cerebral será suscrito por tres médicos, entre los que deberá figurar un Neurólogo o Neurocirujano y el Jefe del Servicio de la Unidad Médica o su sustituto. En aquellos casos en los que esté interviniendo la autoridad judicial, podrá figurar, asimismo, un Médico Forense designado por aquella. Ninguno de los facultativos a que se refiere este artículo podrá formar parte del equipo que vaya a proceder a la obtención del órgano a efectuar el transplante”.

#### **4.3. POSTURA Y CRITERIOS EN ESPAÑA**

##### **4.3.1. Aspectos Médicos**

La postura médica en España se ha adaptado a las reglas legales de nuestro país. A continuación se exponen las normas médicas que el coordinador de trasplantes de cada hospital debe tener presentes:

– Situación clínica de coma, grado IV, sin posturas anormales, sin crisis convulsivas, sin reflejos de tronco y sin respiración espontánea. Pupilas fijas y arreactivas. Hipotonía generalizada. Elementos diagnósticos de la mayor importancia son:

1.- Conocer el diagnóstico de la lesión cerebral (el 80% de los diagnósticos de muerte cerebral son secundarios a TCES y hemorragias subaracnoideas).

2.- La cronología del cuadro. Desde el momento del cuadro cerebral hasta el primer examen legalmente válido para confirmación de muerte cerebral conviene que hayan transcurrido 6 horas al menos. Entre el primero y el segundo examen la Ley establece que deben transcurrir otras 6 horas, por lo menos.

3.- La evolución del cuadro clínico: Objetivación de deterioro progresivo de la situación clínica en casos de pronóstico ominoso.

– La comprobación de la ausencia de respiración espontánea se deja a criterio médico, no estando especificada en la Ley. Puede concretarse estableciendo un periodo de desconexión del respirador de 4 minutos y  $p\text{CO}_2$  al final superior a 45 mmHg.

– Con respecto a la exclusión de drogas depresoras del SNC no existe un criterio uniforme. En general, se acepta realizar el primer examen válido (clínico-electroencefalográfico) 24 horas después de la administración de la última dosis de la droga. En este apartado se incluye a los pacientes tratados con barbitúricos.

– La muerte cerebral puede diagnosticarse clínicamente: el EEG es confirmatorio y se emplea como un documento legal que exige la Ley. La Sociedad Española de Electroencefalografía y Neurofisiología precisó las características técnicas del registro de acuerdo con las normas internacionales.

– La conjunción de ausencia de reflejos de tronco y EEG isoelectrico ofrece una fiabilidad diagnóstica del 100%.

– La constatación de reflejos medulares no es excepcional y en modo alguno influye o modifica el diagnóstico de muerte cerebral.

#### **4.3.2. Criterios de Muerte Cerebral**

Se contemplan dos supuestos:

##### **SUPUESTO 1º.-**

###### *I. Prerrequisitos:*

- La lesión cerebral irreversible conocida y ocurrida no menos de 6 horas antes del primer examen confirmatorio de muerte cerebral
- No evidencia de intoxicación endógena o exógena
- Ausencia de hipotermia (no < de 35° C)
- Estabilidad hemodinámica

###### *II. Criterios:*

###### A. Clínicos: examen sin relajantes musculares 2 horas antes.

- 1.- Coma profundo sin respuesta a estímulos dolorosos.
- 2.- Apnea tras desconexión del respirador durante 4 minutos con pCO<sub>2</sub> al final > 45 mmHg.
- 3.- Pupilas midriáticas y arrefléxicas bilateralmente.
- 4.- Ausencia de reflejos oculocefálicos.
- 5.- Ausencia de respuesta a la estimulación vestibular tras inyección en ambos CAES de agua fría.
- 6.- No reflejos de deglución o de tos.

###### B. Electroencefalográficos:

- 1.- Silencio eléctrico durante 30 minutos de registro EEG.
- 2.- Tanto los criterios clínicos como EEG serán confirmados con un intervalo mínimo de 6 horas.

##### **SUPUESTO 2º.-**

###### *I. Prerrequisitos:*

Falta alguno de los prerrequisitos del primer supuesto:

- 1.- Historia de intoxicación exógena o drogas depresoras utilizadas por requerimientos en tratamientos llevados a cabo

en el paciente, con niveles plasmáticos desconocidos.

- Existencia de hipotermia y/o hipotensión arterial.
- Niños.

*II. Criterios:*

- Clínicos y EEG igual que en el primer supuesto.
- Tanto los criterios clínicos como EEG serán confirmados con un mínimo de 24 horas, a juicio de dos médicos que serán responsables del paciente.
- Confirmar la ausencia de flujo sanguíneo cerebral tras arteriografía de los 4 vasos cerebrales, en situación de presión arterial normal durante 30 minutos (Opcional).

## **5. LA MUERTE CEREBRAL EN NIÑOS**

Desde el punto de vista legal no existen guías para la determinación de la muerte cerebral en niños en comparación con los adultos. Las únicas alternativas son médicas y éstas son difíciles por varios motivos. Los niños tienen más capacidad de tolerar insultos cerebrales y, por tanto, mayor capacidad de recuperación. Esta afirmación es especialmente cierta en niños muy pequeños, de tal manera que los criterios de la President's Commission evitan incluir a los niños por debajo de 5 años (32, 33). En neonatos nacidos a término (> 38 semanas) los criterios de muerte cerebral son sólo válidos 7 días después del insulto cerebral (105), debido a la dificultad que entraña valorar neurológicamente a un niño recién nacido con una hipoxia perinatal. La dificultad para emitir criterios de muerte cerebral en los 7 primeros días de vida se relaciona, no sólo con las dificultades de evaluación clínica, sino también con la dificultad en conocer la causa última del coma y con la incertidumbre sobre la validez de las pruebas complementarias. Estos problemas se incrementan notablemente en prematuros, por lo que no es recomendable aplicar los criterios conocidos de muerte cerebral a los niños pretérmino.

Los criterios más reconocidos de aplicabilidad en niños proceden del *Task Force for the Determination of Brain Death in Children* (105), formado por numerosos representantes de las más conocidas asociaciones e instituciones americanas. Entre sus recomendaciones destacan:

#### I. CRITERIOS CLINICOS

- Coma y apnea deben coexistir.
- Ausencia de función del tronco: (a) posición media y fija de las pupilas midriáticas sin respuesta a la luz; (b) ausencia de movimientos oculares espontáneos y de los inducidos por estimulación oculocefálica y oculo vestibular; (c) ausencia de movimientos musculares mediados por el bulbo: musculatura facial y orofaríngea y ausencia de reflejos corneal, tusígeno, de succión, etc.; y (d) ausencia de movimientos respiratorios.
- El niño no debe estar hipotérmico ni hipotenso.
- Presencia de hipotonía flácida y ausencia de movimientos espontáneos o inducidos. No se consideran los movimientos de retirada o las mioclonias medulares como parte de los criterios por ser reflejos espinales.

Los periodos de observación varían con la edad del niño. Entre 7 días y 2 meses de edad se recomiendan dos exploraciones y dos EEGs separados 48 horas. Entre 2 meses y 1 año esta separación es de 24 horas. No es necesario repetir la exploración y el EEG si la angiografía demuestra ausencia de flujo cerebral. Por encima de 1 año de edad la *Task Force* no cree necesaria la realización de pruebas complementarias, recomendando un periodo de observación de al menos 12 horas. En condiciones de encefalopatía hipóxico-isquémica el periodo de observación debe extenderse a las 24 horas, a menos que se realicen EEG o angiografía.

## II. PRUEBAS DE CONFIRMACION

El EEG y la angiografía quedan reservados en casos de niños por debajo de 1 año de edad o cuando se precisa recortar el tiempo de observación necesario en niños mayorcitos.

Para el EEG hay que tener en cuenta que la distancia interelectrodos debe ser menor que en adultos de acuerdo con el tamaño de la cabeza.

Para la angiografía se usan los mismos criterios que para los adultos.

Existen otras pruebas diagnósticas útiles que pueden utilizarse, aunque todavía no recomendadas para su uso generalizado. La TC con Xenon y la ecografía cerebral en tiempo real y con Doppler-color para evaluar el flujo cerebral (106-109) pueden resultar particularmente útiles para documentar la ausencia de flujo cerebral al igual que se hace una angiografía isotópica, convencional o digital.

Los criterios recogidos por el *Ad Hoc Committee on Brain Death del Children's Hospital de Boston* (110) hacen hincapié en los mismos puntos y son similares, excepto en que como prueba válida recoge los potenciales evocados del tronco como un método con las mismas indicaciones que el EEG. Se hace énfasis en que los potenciales evocados no constituyen una sustitución del EEG, sino que son complementarios. Los potenciales evocados del tronco se recomiendan cuando: [1] la interpretación del EEG es dudosa; [2] el EEG no es completamente isoelectrico (estado preagónico); o [3] el EEG es isoelectrico, pero existen dudas de que sea debido a los efectos de barbitúricos o hipotermia.

## 6. EL SINDROME APALICO

Un cuadro clínica y anatomopatológicamente diferente a la muerte cerebral es el ocasionado cuando se produce una destrucción masiva del córtex cerebral, persistiendo sólo las funciones vegetativas (111-116). Se produce una "muerte" neocortical con desaparición de las actividades cognitivas, siendo

similar, si no idéntica, al estado vegetativo persistente. Como, además, el EEG puede ser plano este síndrome ha sido confundido en medios de comunicación y otros lugares con la muerte cerebral. A esta confusión también contribuyó la popularidad del caso de Karen Quinlan cuando sus familiares reclamaron de la justicia el derecho a ser desconectada (117). El síndrome apálico se produce secundariamente a una anoxia cerebral mantenida por parada cardiorrespiratoria, inmersión en agua, intoxicación por CO, coma insulínico, estrangulación, etc. Se define por la existencia de funciones vegetativas estables (respiración espontánea, presión arterial estable, regulación de la temperatura corporal y del balance hidroelectrolítico), pero con ausencia completa de las funciones cognitivas. La destrucción cortical se demuestra con un EEG isoelectrico. Las tasas de supervivencia pueden ser altas, habiéndose llegado hasta los 18 años de supervivencia (115), pero la posibilidad de recuperación es nula y puede preceder a la muerte cerebral total.

Los métodos de imagen muestran diferencias significativas. La angiografía revela preservación de la vascularización normal, al menos en parte, aunque el flujo cerebral supratentorial puede estar muy reducido (115). Sobre la apariencia de la TC hay pocos casos descritos (116, 118, 119). En los casos de Biniek y col. (116) hubo hipodensidad de la corteza y de las áreas subcorticales, mientras que las estructuras profundas estaban intactas. Pollack y Kellaway (119) demostraron marcada disminución de volumen cerebral con atrofia cortical y subcortical con dilatación ventricular y disminución de densidad de la sustancia blanca y gris, permaneciendo preservadas las estructuras de fosa posterior y los ganglios basales.

El diagnóstico diferencial se plantea en primer lugar con la *muerte cerebral*, sin que represente ningún problema, ya que la muerte cerebral implica la destrucción de todo el cerebro con ausencia de funciones cerebrales y del tronco, incluyendo la respiración. Aparte de esto en el síndrome apálico persiste circulación cerebral, demostrable mediante angiografía.

Con otros *estados de coma* el síndrome apático se diferencia en que con un tronco aún funcionando se puede obtener cierto grado de respuestas primitivas al estimular al paciente para intentar despertarlo. En los casos de coma causados por lesión de las estructuras mesiales del tronco, entre las que se encuentra la formación reticular ascendente, el paciente no reacciona a ningún estímulo ni es “despertable” (118).

Deben recalcar las diferencias con el *coma vigil* (4, 118). Estos pacientes muestran un estado de arreactividad con pérdida de las funciones superiores, movimientos espontáneos y lenguaje. Algunos de estos casos son diagnosticados de *mutismo akinético* (118, 120) producido por lesiones de las vías eferentes y/o estructuras rostrales del tronco. Estos pacientes se caracterizan por tener un EEG, circulación y metabolismo cerebral normales. Casos relacionados pueden permanecer con el control de los movimientos oculares y signos claros de actividad cortical superior (*síndrome de cautiverio, locked-in syndrome*) (120, 121).

## **7. ANATOMIA PATOLOGICA**

### **7.1. EI CEREBRO DEL RESPIRADOR**

El conjunto de hallazgos anatomopatológicos encontrados en un individuo conectado a un respirador se conoce con el término de cerebro del respirador (*Respirator brain*) (122-124). Los cambios macroscópicos característicos se encuentran en el 40% de los casos y son edema y reblandecimiento de todo el cerebro con aumento de su peso, coloración marrón-grisácea de la sustancia gris con pérdida de definición entre sustancia gris y blanca, coágulos no adherentes en los senos venosos, folias cerebelosas pálidas y edematosas y con frecuencia herniación amigdalair y transtentorial con alteraciones necróticas secundarias y con o sin hemorragias de Duret (125, 126) (Fig. 1). El cerebro puede presentar intenso reblandecimiento y se fija muy

escasamente en formol de manera que puede fragmentarse, haciéndose difícil su extracción de la cavidad craneal. Raramente (1%) el cerebro está transformado en una pasta blanda de consistencia semi-líquida. Las paredes ventriculares, los núcleos grises centrales y el septo interventricular están macerados y se desprenden con facilidad (Fig. 2). La médula espinal es la parte más respetada del sistema nervioso, apareciendo macroscópicamente normal en el 60% de los casos. Pueden encontrarse fragmentos de tejido cerebeloso amigdalario desprendidos y libres a lo largo del canal espinal desde la región cervical a la cauda equina (10% de las médulas examinadas). En el 10% de los casos la apariencia macroscópica es normal.

En el plano microscópico se encuentran cambios generalizados de autólisis con cariorrexis, vacuolización del citoplasma neuronal, pobre tinción nuclear y citoplasmática (ghost-like cell) y palidez de la mielina. Estos cambios son especialmente intensos en las células de Purkinje y en las células granulares del cerebelo (124). De forma evidente existen núcleos picnóticos y citoplasma eosinófilo en las neuronas de cualquier zona del cerebro, pero se puede decir que cualquier alteración de isquemia celular debe interpretarse como anterior al momento de ocurrir la muerte cerebral. También histológicamente puede identificarse la desintegración y desprendimiento de las paredes ventriculares con cambios de esponjosis en el parénquima (Fig. 3), así como la aparición de tejido cerebeloso desprendido en el espacio subaracnoideo del canal medular (Fig. 4).

Factores decisivos en el desarrollo del respirador brain son el tiempo que se ha estado conectado al respirador y, sobre todo, el tiempo transcurrido desde que cesa el flujo sanguíneo. Para que se encuentren cambios patológicos claros deben pasar, al menos, entre 12 y 24 horas (123, 125).

Hay cierto debate sobre el significado real del cerebro del respirador en el sentido de que hay autores que niegan esta denominación y creen que en

realidad serían cerebros con autolisis postmortem en cadáveres que llegan a la sala de autopsia en condiciones de mala conservación (125, 127). Sin embargo, en general se considera al cerebro del respirador como el substrato anatomopatológico de la muerte cerebral (122-124). De hecho, estas alteraciones descritas con anterioridad coinciden con el proceso de autolisis *in vivo* que ocurre en ausencia de circulación, como en la muerte cerebral (123, 124). En la práctica, un neuropatólogo que se enfrenta a un encéfalo mal fijado en formol y mal teñido con partes irreconocibles y desintegración de las paredes ventriculares buscará datos clínicos que confirmen su sospecha diagnóstica de cerebro del respirador (124). No debe interpretarse que el respirador es el responsable de estos cambios, sino que estas alteraciones ocurren por el propio proceso de autolisis cerebral en el seno de una ausencia completa de circulación cerebral, mientras que el resto del organismo es mantenido vivo por medios artificiales (123).

### **III. OBJETIVOS**

Hasta ahora los métodos de imagen han servido para determinar la existencia de flujo sanguíneo cerebral y, por tanto, para confirmar el diagnóstico clínico de muerte cerebral. Específicamente se ha prestado atención a la llegada de contraste a la cavidad craneal en angiografía y a evaluar el realce de los vasos y del parénquima cerebral en la TC. Sin embargo, escaso interés se ha puesto en los posibles cambios estructurales que pueden aparecer en TC asociados a la muerte cerebral y tratar de correlacionarlos, tanto clínicamente como con otras modalidades de diagnóstico por imagen. Por todo ello los objetivos planteados para llevar a cabo esta Tesis fueron los siguientes:

1. Intentar establecer un patrón radiológico en TC que sirviera de acercamiento diagnóstico en la muerte cerebral.
2. Si tal patrón existía, conocer su exactitud diagnóstica en comparación con los hallazgos propios de la causa que condujo al estado de muerte cerebral. Para tal fin se incluyó un grupo control que compartía la misma etiología primaria.
3. Correlacionar los hallazgos radiológicos con las descripciones neuropatológicas clásicas.
4. Efectuar una correlación clínico-radiológica que permitiese tener un conocimiento más completo del momento en que ocurre la muerte cerebral.
5. Valorar los diferentes tipos de hallazgos angiográficos en los casos en los que se realizó arteriografía confirmatoria.
6. Un objetivo adicional fue evaluar la apariencia TC de un paciente con síndrome apálico y compararlo con los datos obtenidos de los pacientes con muerte cerebral.

## ***IV. MATERIAL Y METODOS***

## **1. PACIENTES**

Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre 108 pacientes diagnosticados clínicamente de muerte cerebral y con EEG isoelectrico entre Mayo de 1987 y Diciembre de 1993. De estos 108 pacientes, 75 fueron varones y 33 mujeres con un rango de edad comprendido entre 9 meses y 81 años (media de edad = 34,46 años). La relación de enfermos fue, en parte, proporcionada por la coordinación de transplantes de los Hospitales Universitarios "12 de Octubre" (89 casos) y "Ramón y Cajal" (19 casos) de Madrid. Cinco casos de muerte cerebral fueron excluidos del estudio al no poder acceder a los estudios radiológicos. Los pacientes procedentes del Hospital Universitario "12 de Octubre" ( $n = 89$ ) fueron ingresados en el centro entre Mayo de 1987 y Octubre de 1991 y los del Hospital "Ramón y Cajal" ( $n = 19$ ) entre Febrero de 1990 y Diciembre de 1993.

Los datos clínicos y los estudios de imagen fueron obtenidos de las respectivas historias clínicas, que se revisaron completamente. Aunque inicialmente se revisaron 113 casos, 5 fueron descartados al no poder acceder a los estudios de imagen por no constar en la historia clínica y no ser recuperables del disco óptico o cinta magnética de almacenaje. En los casos incluidos en esta serie en los que no figuraban los estudios TC en la historia clínica se acudió al soporte de archivo óptico y magnético para recuperar las imágenes.

En todos los pacientes se había seguido escrupulosamente el protocolo elaborado por la Coordinación de Transplantes de ambos centros hospitalarios establecido para estos casos, reuniendo todos ellos criterios clínicos y legales de muerte cerebral, según se ha indicado en el apartado "4.3.2. Criterios Clínicos" página 36 de la Introducción.

De los datos extraídos se obtuvieron las siguientes características en cada paciente:

- Edad y sexo
- Mecanismo o causa primaria de producción de la muerte cerebral.  
En cada apartado se reseñaron subapartados, según la categoría de la entidad principal. En el TCES se señalaba tipo del TCE (cerrado o abierto) y mecanismo de producción (accidente de tráfico, accidente laboral, caída, atropello, agresión). En el ACVA tipo de ictus (hemorrágico, isquémico) y así sucesivamente. Un grupo heterogéneo fue denominado miscelánea y clasificado de esta manera.

Se incluyó un paciente con un cuadro neurológico compatible con estado vegetativo persistente o síndrome apático secundario a una parada cardiorrespiratoria ocurrida en el seno de un infarto de miocardio agudo. Las constantes vitales se mantenían estables, pero su situación de coma y EEG patológico, así como sus características clínicas lo hacían idóneo para comparar con la serie objeto del presente estudio. Después de 5 meses de supervivencia el enfermo falleció a consecuencia de una infección pulmonar y sepsis nosocomial.

## **2. METODO RADIOLOGICO**

Posteriormente se analizaron todos los estudios de TC, en particular en el momento en el que se llegó al diagnóstico clínico de muerte cerebral, o si esto no era posible, en el momento clínico más próximo, independientemente de la causa del coma. Los siguientes datos fueron valorados radiológicamente:

- Densidad del parénquima encefálico, incluyendo cerebelo y tronco. La densidad se evaluó subjetivamente y objetivamente por medio de toma de densidades en aquellos casos de evidente alteración densitométrica, comparándose con un grupo de sujetos control escogidos aleatoriamente. La toma de densidades se hizo mediante el cursor de ROI circular en tres lugares diferentes: centro semioval, corona radiata y ganglios basales, obteniéndose la media de las tres.
- Grado de definición entre sustancia gris y blanca, incluidos los ganglios basales.
- Tamaño y posición del sistema ventricular
- Grado de visualización de las cisternas basales.
- Morfología del tronco rostral y valoración de la presencia o no de herniación transtentorial descendente.
- Densidad espontánea de los vasos del polígono de Willis sin introducción de contraste.

Esta valoración se hizo a doble ciego, sin conocer diagnóstico primario ni informe radiológico emitido previo. Los resultados de TC subjetivos se discutieron a ciegas con otro radiólogo que desconocía cualquier dato clínico relacionado, trasladándose las opiniones coincidentes como definitivas. En los casos no coincidentes se recurría al informe que actuaba como definitivo.

Como en ningún caso era objetivo de esta Tesis evaluar la TC como forma de constatación del flujo sanguíneo cerebral no se consideró analizar el comportamiento de la inyección de contraste como parte de la tabulación de datos. Por otro lado, al ser una revisión retrospectiva, y por las propias características del estudio, nos encontramos que en la mayor parte de los casos los estudios de TC fueron hechos sin contraste, ya que fueron solicitados para diagnosticar el proceso primario y secuencialmente para documentar el origen del deterioro neurológico.

Como el TCES fue el principal motivo de producción de muerte cerebral se comparó este grupo específico con un grupo control de TCES (Valoración de la Escala de Glasgow, GCS < 8) que no cumplían criterios de muerte cerebral, valorándose los respectivos resultados de TC craneal.

El resultado de la TC obtenido del paciente con síndrome apálico se analizó independientemente, pero siguiendo las mismas pautas que en los pacientes con muerte cerebral, aunque poniendo especial énfasis en aquellas estructuras anatómicas más susceptibles a la anoxia cerebral. Se valoraron las características morfológicas y de densidad de la corteza cerebral y sustancia blanca, núcleos basales, áreas frontera y regiones mediales de lóbulos temporales.

Los estudios angiográficos se analizaron según los siguientes parámetros:

- Tipo de angiografía realizada (convencional, digital o isotópica).
- Técnica angiográfica empleada (selectiva, no selectiva, isótopo utilizado).
- Lugar y morfología de la columna de contraste al detenerse.

Los pacientes del Hospital "12 de Octubre" fueron estudiados con TC utilizando aparatos EMI 1010, GE 9800 y Tomoscan CX y los estudiados en el Hospital "Ramón y Cajal" en un Somatom DR H. En el EMI 1010 MARK IV (EMI®, Londres, Reino Unido) se realizaron cortes de 13 mm de espesor con una duración de corte de 60 segundos y matriz de reconstrucción de 160 x 160. En el GE 9800 (General Electric®, Milwaukee, Wisconsin) y en el Tomoscan CX (Philips®, Eindhoven, Países Bajos) se practicaron cortes axiales consecutivos de cráneo de 5 mm de grosor en fosa posterior y de 10 mm en región supratentorial con una angulación variable, desde 0° hasta 15°, con respecto al plano orbitomeatal. Se empleó una técnica de 120 kV y 250 mAs con 4.5 segundos de corte y FOV de 200 con matriz de 320 x 320 en el Tomoscan CX y 3

segundos de corte y matriz de 360 x 360 en el GE 9800. En el Somatom DR H (Siemens®, Erlangen, Alemania) se emplearon cortes de 4 mm en fosa posterior y 8 mm en compartimento supratentorial, con 120 kV y 240 mAs y matriz de 512 x 512 con un tiempo de corte de 7 segundos. El plano de corte siempre fue entre 15° y 20° según la línea orbitomeatal, predeterminado en el topograma.

No se administró contraste intravenoso en la mayor parte de los casos, empleándose el diatrizoato de meglumina al 30% (Sombriil®, Rovi) en infusión continua en los primeros tiempos y posteriormente el iohexol 300 mg l/ml (Omnitrast®, Schering) con técnica de embolada, cuando se utilizó el medio de contraste.

La angiografía sólo se utilizó rutinariamente en el Hospital "12 de Octubre", donde se practicó a 33 pacientes. En 9 se realizó angiografía isotópica, 16 angiografía convencional y en 8 digital intraarterial. Las indicaciones de angiografía como prueba de confirmación de muerte cerebral fueron:

- Pacientes en coma barbitúrico inducido en los que la EEG no servía a este fin y no se podía esperar las 24 horas legales para repetir el EEG sin dosis administrada de barbitúricos.
- Pacientes del grupo pediátrico.

Las angiografías isotópicas (n = 9) se hicieron inyectando por vía intravenosa entre 5 y 30 mCi de <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, obteniéndose imágenes dinámicas de flujo durante 60 segundos cada 2 segundos, y posteriormente imágenes estáticas a los 30 y 60 minutos y a las 2 horas a través de una gammacámara (General Electric®, Milwaukee, Wisconsin) con proyecciones frontales durante la fase dinámica y alguna lateral en la fase estática.

Para las arteriografías convencionales (n = 16) se utilizó una sala vascular no orbital con dos tubos biplano con doble generador de 800 mAs y coordinación en la superrotación de tubos (General Electric®, Milwaukee,

Wisconsin) con seriador Franklin biplano simultáneo con techo de seriación habitual en 3-5 disparos por segundo (Liebel-Flarsheim®). Por punción femoral derecha se realizó cateterismo selectivo de los cuatro vasos cerebrales utilizando catéteres Newton 5 French (William Cook® Europe, Bjaeverskov, Dinamarca) e inyección de ioxaglato (Hexabrix®, Rovi) como medio de contraste en carótida común o en porción cervical de la arteria vertebral por medio de inyector automático (Angiomat 3000, Liebel-Flarsheim®) coordinado y programado para hacer inyección a 3 atmósferas de presión y 12 ml de volumen total a una velocidad de 8 ml/sg en carótidas y a 5 ml/sg con un volumen total inyectado de 8 ml en ambas vertebrales. Se efectuaron disparos de 2 placas por segundo durante los primeros 5 segundos y posteriormente una placa cada 5 segundos hasta completar el estudio de forma rutinaria a los 30 segundos, obteniéndose una serie de 15 placas en total.

En las arteriografías por substracción digital (n = 8) se empleó una sala angiotron CMP (Siemens®, Erlangen, Alemania) con generador Gigantos 1012 MP y el mismo procedimiento que en las arteriografías convencionales, excepto que se utilizó cateter tipo pigtail 5F (Cordis® Europe, Roden, Holanda) e inyección de 60 ml de contraste ioxaglato (Hexabrix®, Rovi) a 15 ml/sg en la raíz de la aorta ascendente. Siempre se prefirió la vía arterial a la venosa en el procedimiento digital para mayor seguridad en la interpretación de las imágenes. Los resultados fueron grabados en soporte de cinta magnética y en placa radiográfica.

### **3. METODO ESTADISTICO**

Para el tratamiento estadístico se empleó en un ordenador IBM-compatible AT 386 el programa Statgraphics® versión 6.0, Statistical Graphics System (Manugistics, Inc. y Statistical Graphics Co., 1992).

### 3.1. OBJETIVO.

El análisis estadístico se efectuó con objeto de detectar si existe relación directa entre los hallazgos obtenidos en la realización de TC con la muerte cerebral en los 108 individuos que constituyen la muestra. Para ello se procedió de la siguiente manera en esa población de sujetos:

- Detección de asociación entre hallazgos en TC y diagnósticos primarios, ordenados en una tabla de contingencia.

- Dado que el 69% de los pacientes con muerte cerebral fueron consecuencia de TCES se construyó una tabla que relacionara las anomalías en TC con el TCES en los pacientes con muerte cerebral clínica y un grupo control. El objetivo era detectar una posible asociación entre los resultados obtenidos en TC y la muerte cerebral de los individuos.

- Sobre un grupo de 23 pacientes que presentaban edema + hipodensidad difusa en TC se efectuó una comparación con un grupo control con TC normal para comprobar si había diferencias estadísticamente significativas en las densidades obtenidas para cada grupo.

El objetivo planteado es, por tanto, si es posible concluir que existe asociación entre la muerte cerebral y el resultado de la TC sin contraste y corroborarlo con un análisis estadístico que concluya que una determinada densidad obtenida en TC implica la muerte cerebral del individuo.

### 3.2. PROCEDIMIENTO ESTADISTICO.

#### 3.2.1. COMPARACION DE VARIABLES HALLAZGOS TC-DIAGNOSTICOS.

Se realizó un test de independencia (128, 129) entre las dos variables citadas sobre la muestra de 108 individuos. Las hipótesis de partida han sido:

H<sub>0</sub>: Independencia de las variables

H<sub>1</sub>: No independencia

Se ha utilizado el test de independencia de Pearson con un nivel de significación de 0.05. El estadístico de contraste es, por tanto,

$$\sum ( \text{Obs} - \text{Esp} )^2 / \text{Esp}$$

esto es, una suma de las tasas de diferencia entre los valores observados (Obs) y los esperados (Esp). Este estadístico sigue una distribución Chi - cuadrado con  $( r - 1 ) \times ( c - 1 )$  grados de libertad, donde  $r$  es el número de filas y  $c$  es el número de columnas.

La idea es que, si la diferencia entre los valores del contraste que se esperan y los que se observan son pequeñas, no rechazaremos la hipótesis de independencia para un determinado nivel de contraste y sí lo haremos si aquellos son grandes.

Por otra parte lo que estos tests indican es únicamente la presencia o ausencia de independencia entre las variables, pero sin dar ninguna medida de la fuerza de asociación entre las mismas, si ésta existiera. Para solucionar este problema hemos revisado diversas medidas, eligiendo para el tipo de datos de la muestra la que propusieron Goodman y Kruskal (130), que en todos los paquetes estadísticos se conoce con el nombre de LAMBDA. Esta medida indica la mejora probabilística que supone el conocimiento del estado de una de las variables para predecir la otra. Así, por ejemplo, si suponemos que obtendremos un determinado hallazgo en TC, nuestra probabilidad de acertar en el diagnóstico mejora en el valor de la LAMBDA.

### 3.2.2. COMPARACION DE VARIABLES ANOMALIAS EN TC-GRUPOS DE ESTUDIO.

La metodología en el análisis de estas variables comparativas es idéntica a la anterior, esto es:

- Test de independencia de Pearson
- Chi - cuadrado con  $(r - 1) \times (c - 1)$  grados de libertad
- Lambda como medida de asociación.

### 3.2.3. DENSIDADES EN GRUPOS DE TRABAJO.

En el estudio de este apartado se utilizaron dos test para verificar la diferencia entre las medias de densidades obtenidas de un grupo con muerte cerebral y un grupo control sin muerte cerebral. Los test efectuados fueron:

A) ANOVA, ANALISIS DE LA VARIANZA, con diseño completamente aleatorizado, comparando los niveles de respuesta a la técnica utilizada en el grupo de estudio y el grupo de control. El objetivo del análisis es contrastar si las medias entre los dos grupos son significativamente diferentes a un determinado nivel. Así, planteamos las hipótesis de partida:

$H_0$ : igualdad de medias entre los grupos

$H_1$ : diferencias entre las medias.

Nivel del contraste = 0,05.

El estadístico de contraste se construye como un cociente entre la variabilidad entre los dos grupos y la variabilidad dentro de cada grupo, por lo que aquel sigue una distribución F de Fischer con un número de grados de libertad que se calcula como:

$$(N^{\circ} \text{ GRUPOS} - 1); (N^{\circ} \text{ INDIVIDUOS} - N^{\circ} \text{ GRUPOS})$$

La idea del contraste es, pues, que si la variabilidad entre los dos grupos es muy grande producirá un valor estadístico F también muy grande y mayor que el valor teórico que seguiría una distribución F de Fischer con los mismos grados de libertad del problema, lo que nos llevaría a rechazar la hipótesis nula y concluir que las medias son diferentes. En este test no se efectuó el análisis de residuos para comprobar la homocedasticidad de los datos, ya que al tener ambos grupos el mismo número de individuos la influencia de este punto es mínima.

B) CONTRASTE "t" DE STUDENT PARA DIFERENCIA DE MEDIAS. Las hipótesis de partida son las mismas que en el caso anterior. No obstante, en este caso se utiliza como estadístico de contraste:

$$(MEDX - MEDY) / S_t \sqrt{1/N_1 + 1/N_2}$$

donde:  $S_t$  es la suma de los cuadrados media.

$N_1$  y  $N_2$  son el número de individuos de cada grupo.

$MEDX$  y  $MEDY$  son las medias de cada grupo.

Este estadístico sigue una distribución "t" de Student con  $N_1 + N_2 - 2$  grados de libertad.

El objeto del contraste es idéntico al descrito anteriormente y únicamente se diferencia en el número de grados de libertad de los residuos. Rechazamos también la hipótesis nula si el valor obtenido es mayor que el teórico para una distribución t con el número de grados de libertad citados y para un nivel de significación definido que ha sido también de  $p < 0.05$ .

## **V. RESULTADOS**

## **1. FACTORES ETIOLOGICOS**

En la Tabla 3 se recogen las diferentes causas de coma y posterior entrada en muerte cerebral. La más frecuente fue el traumatismo craneoencefálico severo (TCES) con 75 casos (69%). De ellos, el traumatismo craneoencefálico cerrado (TCEC) representó la mayor parte de los casos, con 62 pacientes, un 82% de todos los TCES y un 57% de todos los casos de muerte cerebral. El traumatismo craneoencefálico abierto (TCEA) fue la causa en 13 sujetos (17% de los TCES y 12% de las muertes cerebrales). Los accidentes de tráfico fueron con gran diferencia los mecanismos de producción más frecuentes de TCES con 61 casos (81% de los TCES) seguidos de los accidentes laborales con 9 casos (12% de los TCES), agresiones con 3 casos (4%) (Fig. 5) y suicidio con 2 casos (2,6%), uno por arma de fuego (Fig. 6) y otro por precipitación.

Le sigue en frecuencia al TCES el accidente cerebrovascular agudo (ACVA) con 23 casos (el 21% de incidencia en nuestra serie), siendo la causa hemorrágica la más frecuente de todas ellas con 18 casos del total de ACVAs (78%), predominando el hematoma intracerebral (11%).

La parada cardiorrespiratoria (PCR) con posterior desarrollo de encefalopatía anóxica global y muerte cerebral clínica ocurrió en 5 pacientes (el 4% de los casos). Un caso fue debido a PCR durante la cirugía de un absceso subfrénico que tardó 35 minutos en responder a las maniobras de reanimación. Otro caso siguió a la masiva entrada accidental de contraste mielográfico (iohexol 300) en la cavidad craneal (Fig. 7). El paciente entró en coma y necesitó respiración asistida al sufrir una PCR de duración indeterminada. La hipoxia secundaria a inmersión accidental en agua dulce, la PCR por infarto agudo de miocardio y el síndrome de la muerte súbita del lactante también se encuentran representados en nuestra casuística con un caso cada uno.

Dentro del apartado de miscelánea se recogen cinco casos diferentes que incluyen una muerte cerebral ocurrida por encajamiento durante la fase terminal de evolución de un glioblastoma multiforme, un coma hiperosmolar, un status convulsivo, una meningitis por neumococo complicada con edema cerebral y, por fin, el excepcional caso de un paciente operado de un meningioma de la hoz que en el periodo postoperatorio inmediato desarrolló posturas de decorticación y midriasis bilateral arreactiva. Se demostró un amplio neumoencéfalo con aire en todas las estructuras venosas y subaracnoideas de ambos hemisferios cerebrales (Fig. 8).

## **2. APARIENCIA EN TC**

### **2.1. PATRONES CARACTERISTICOS EN TC**

En la Tabla 4 se exponen las alteraciones halladas en relación con todos los diagnósticos primarios de coma. Tres patrones diferentes pueden agruparse como consecuencia de esta serie y que están asociados con mayor frecuencia a muerte cerebral clínica:

– Edema cerebral difuso, caracterizado por ausencia de identificación de cisternas basales y surcos corticales, ventrículos muy pequeños de tamaño o inaparentes y deformación y compresión lateral bilateral del tronco, especialmente a nivel mesencefálico sin disminución significativa de la densidad global del parénquima (Fig. 9). Este patrón apareció en 28 casos (26%), de los cuales tres fueron TCEC, 4 TCEA y un edema poststatus convulsivo.

– Edema cerebral con disminución de densidad difusa de todo el parénquima, resultando un cerebro hipodenso, sin ninguna definición de estructuras corticales y de núcleos basales (Figs. 10-13). No se identifican cisternas ni ventrículos (Figs. 10 y 12). Un aspecto interesante es la hiperdensidad apreciada en las porciones proximales de las arterias cerebral

media y cerebral anterior en el polígono de Willis, al igual que en los senos longitudinal, seno recto y prensa de Herófilo. La apariencia es como si se hubiese inyectado contraste a esos estudios (Figs. 10-13). Este patrón, compatible con un infarto masivo, pudo apreciarse en 23 de los casos estudiados (21%).

– Edema hemisférico con hipodensidad de un hemisferio cerebral y marcado efecto masa con gran desplazamiento del sistema ventricular. Se asoció en todos los casos con signos de herniación transtentorial descendente con o sin hemorragias de Duret (Fig. 14). Estos hallazgos aparecieron en 26 de los individuos con muerte cerebral clínica, 17 de los cuales por TCEC, 2 con TCEA y 7 con ictus por infarto isquémico o hemorrágico hemisférico masivo.

En conjunto estos tres patrones representaron el 71% de los cuadros TC observados en la muerte cerebral en nuestra estadística, pero si tenemos en cuenta también los pacientes con signos de herniación transtentorial por otras causas (Fig. 15), este porcentaje sube al 81%.

El test de independencia efectuado sobre la Tabla 4 con el análisis de la variable fila-hallazgos en TC y variable columna-diagnósticos, arroja un valor para el estadístico de Pearson de:

$$* \chi^2 = 150,167$$

$$* \text{Grados de Libertad} = 63$$

$$* \text{Nivel de Significación, } p = 0,05$$

El valor teórico de una distribución chi-cuadrado con 63 grados de libertad al nivel  $p = 0,05$  es 79,01. Por tanto, como  $\chi^2$  (Pearson)  $> \chi^2_{63;0,005}$  **rechazamos** la hipótesis nula que supone independencia, lo que implica asociación entre las variables testeadas: hallazgos y diagnósticos.

No obstante, existe otra forma de verificar si la hipótesis nula es o no rechazada a través del ***p-valor del contraste***. Este indica el menor nivel de significación a partir del cual se rechaza la hipótesis nula. Al mismo tiempo da idea de la veracidad de las hipótesis planteadas, ya que cuanto menor sea el p-valor menos cierta es la hipótesis nula, estando el extremo en p-valor = 0, que significaría que siempre (para cualquier nivel de significación) se rechazaría  $H_0$ .

El p-valor obtenido en nuestro análisis ha sido de  $4.45 \times 10^{-9}$ , lo que indica el rechazo de independencia entre las variables y refuerza la asociación entre las mismas.

Asimismo, el valor Lambda, obtenido como medida de asociación entre aquellas, arroja los siguientes valores:

- LAMBDA (F-DEPENDIENTE) = 0.22785
- LAMBDA (C-DEPENDIENTE) = 0.26667

Estos resultados indican, como ya se explicó, que el hecho de detectar un determinado hallazgo en TC mejora la probabilidad de acertar en el diagnóstico en un 22,78%.

La TC del paciente en estado vegetativo persistente evidenció amplias áreas hipodensas afectando difusa y bilateralmente al córtex y núcleos grises centrales en su totalidad, compatibles con isquemia severa (Fig. 16).

## 2.2. VALOR DENSITOMETRICO DEL PARENQUIMA

Los valores de densidades en el parénquima en los 23 casos con aparente disminución de densidad difusa en TC comparados con el grupo control (Tabla 5) mostró diferencias significativas. El análisis de la varianza (ANOVA) para la Tabla de densidades entre los dos grupos de estudio fueron:

	<u>Suma Cuad.</u>	<u>G.L.</u>	<u>Varianza</u>
Entre Grupos	2685	1	2685
Dentro Grupos	742,34	21	35,3
Total	3427,34	22	155,78
F-Stat	76,06		
F(1,21)	4,3248		

donde F-Stat es el valor F de Fischer obtenido en la muestra y F(1,21) el valor teórico, de tal manera que al ser el estadístico F del problema mayor que su valor teórico, rechazamos la hipótesis de igualdad de medias, o de otra forma, las diferencias entre las medias de ambos grupos son significativamente distintas al nivel de 0,05.

Los resultados de la "t" de Student fueron:

$$* \text{ ESTADISTICO-t} = -12,6132$$

$$* t (44;0,05) = 1,6000$$

$$* \text{ p-VALOR} = 2,2 \times 10^{-16}$$

por tanto, al ser mayor en valor absoluto el estadístico problema que su valor teórico, rechazamos la hipótesis de igualdad de medias al nivel de 0,05 y lo haríamos a cualquier nivel a partir de p-valor.

### 2.3. CUADRO COMPARATIVO EN EL TCES

El análisis comparativo entre el grupo formado por los 69 pacientes con TCES y muerte cerebral y una serie de 56 casos control con TCES (GCS < 8) sin criterios de muerte cerebral se muestra en la Tabla 6. Aunque el número total de pacientes con TCES y muerte cerebral estaba compuesto de 75 individuos se descartaron 6 para que hubiera homogeneidad entre los dos grupos a comparar, ya que los resultados de TC de estos 6 pacientes no tenían contrapartida en el grupo control para poder analizarse comparativamente.

De los datos comparativos pueden extraerse las siguientes diferencias:

– Aunque algunos pacientes con edema cerebral difuso del grupo control exhibieron cierta hipodensidad del parénquima cerebral, no llegó al grado de hipodensidad difusa establecido en el grupo con muerte cerebral que tenía edema cerebral + hipodensidad.

– Los pacientes con edema cerebral difuso de ambos grupos tuvieron una TC semejante, con la diferencia que el grupo control respondió clínicamente a las medidas antiedema cerebral durante el tratamiento.

Desde el punto de vista estadístico los resultados del análisis de la Tabla 6 (variable fila-anomalías en TC y variable columna-grupos de estudio con muerte cerebral y control sin muerte cerebral) fueron:

$$* \chi^2 (\text{Pearson}) = 31,2667$$

$$* \chi^2 (5,0.05) = 11,0700$$

$$* p\text{-VALOR} = 8,29 \times 10^{-6}$$

por tanto, rechazamos  $H_0$  al nivel de  $p = 0,05$  y lo haríamos a cualquier nivel a partir del p-valor ( $p < 0,05$ ).

El resultado del valor LAMBDA fue de:

$$* \text{LAMBDA ( C-dependiente )} = 0,4285$$

Esto es, sabiendo que un individuo tiene muerte cerebral, la probabilidad de predecir un determinado hallazgo en TC mejora en un 42,85%.

### **3. HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS**

De las 33 angiografías realizadas 9 se hicieron por medio del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, 16 por radiología vascular convencional y 8 por substracción digital. Destacan los siguientes hallazgos encontrados:

- En las angiografías isotópicas la actividad del isótopo en la fase de flujo se detuvo a nivel de bifurcación sin ninguna actividad apreciable intracraneal ni relleno de senos. De igual forma en fase de perfusión no se detectó actividad en el interior del cráneo, apreciándose acúmulo de captación nasal en los 9 pacientes (Fig. 17).

- De los 24 pacientes con angiografía convencional o digital intraarterial, en 5 la detención completa del contraste en el sistema carotídeo se produjo a nivel supraclinoideo (Fig. 18), en 7 en el sífon carotídeo, generalmente porción cavernosa (Fig. 19), y en 12 la detención ocurrió a nivel de carótida cervical, a una distancia variable craneal a la bifurcación, variando desde aproximadamente 1 cm a 5-6 cm del bulbo carotídeo (Fig. 20).

- La parada de la columna de contraste ocurrió de forma gradual, conafilamiento progresivo, en todos los casos de detención a nivel cervical (12/24) (Fig. 20). Con el enlentecimiento hemodinámico arterial la morfología del contraste intravascular era apreciada de manera más completa en fases arteriales tardías, cuando el contraste en el territorio de carótida externa había comenzado a desaparecer, persistiendo de la misma forma por un periodo largo. Normalmente entre los 4 y 10 segundos fue el tiempo angiográfico de valoración de esta apariencia.

- En los casos de detención en el sífon (7/24) la parada fue abrupta, con un corte seco y rectilíneo del contraste (Fig. 19), en el momento que la carótida intracavernosa atraviesa la duramadre del seno cavernoso para hacerse

supraclinoidea.

– En la porción supraclinoidea de la carótida interna la detención fue brusca, identificándose la arteria oftálmica en la mayoría de las ocasiones (Fig. 19) y dibujándose perfectamente el sifón carotídeo en su totalidad. En un caso hubo un tenue relleno de la parte más proximal de los segmentos horizontales de cerebral media y anterior y en otro caso se llegó a rellenar la cerebral media más completamente con sus ramas estiradas y rectificadas (Fig. 21), por lo que fue necesario repetir el estudio a las 24 horas, donde se verificó la ausencia de vascularización cerebral. Este caso se interpretó como un relleno artificial debido a una técnica de inyección a fuerte presión con el catéter excesivamente introducido.

– A nivel vertebrobasilar todos los casos revelaron el mismo patrón uniforme de detención brusca a nivel del atlas, en la entrada en cavidad craneal (Fig. 22).

## **VI. DISCUSSION**

El concepto de muerte cerebral aparece como consecuencia de los avances tecnológicos en el mantenimiento de las constantes vitales, desarrollo de las unidades de cuidados intensivos y transplante de órganos. Es, por tanto, un diagnóstico que se maneja más frecuentemente en grandes hospitales que atienden un importante volumen de urgencias, con organizados servicios neurológicos y neuroquirúrgicos y que realizan un significativo número de transplantes. Considerando estas favorables condiciones su incidencia es de aproximadamente el 1% de todas las muertes (131), siendo, por consiguiente, una entidad poco frecuente.

Aunque hay muchas causas que conducen a la muerte cerebral, hay algunas que tienen especial predilección para desarrollar complicaciones neurológicas que terminan finalmente en un estado de muerte cerebral. En un hospital general las causas más frecuentes de coma y apnea son las lesiones traumáticas, cerebrovasculares y cardíacas, constituyendo entre las tres las dos terceras partes de todos los casos estudiados por el Estudio Colaborativo (31). De los 503 casos incluidos, 141 (28%) fueron debidos a ACVA, 105 (21%) a cardiopatías (principalmente infarto agudo de miocardio) y 94 (18%) a TCES. Otros autores han tenido proporciones diferentes de diagnósticos primarios, en parte porque los porcentajes dependen del tipo de población atendida por un determinado hospital. Plum y Posner (132) tienen pocos casos de PCR en sus series, mientras que en centros fundamentalmente neuroquirúrgicos hay un gran número de pacientes con TCES. Nuestra casuística refleja especialmente este hecho. El hospital "12 de Octubre" es un centro ubicado junto a una autovía rápida y de tráfico intenso con importante representación de la neurocirugía que conduce a que en nuestros casos el TCES represente la principal causa de muerte cerebral con el 69%. En cambio, las cardiopatías son extremadamente raras en nuestra serie con un solo caso, probablemente debido a que gran parte del material se obtuvo del listado de pacientes donantes, donde las cardiopatías como causa primaria de muerte y donación de órganos fueron poco frecuentes en nuestro hospital.

Cualquier causa de detención de la perfusión cerebral durante el tiempo suficiente como para determinar una encefalopatía hipóxico-isquémica severa y edema cerebral puede desencadenar una muerte cerebral. Esto es lo que sucede en la PCR de cualquier etiología. Dependiendo del grado y extensión de la afectación anóxica existirá muerte cerebral, síndrome apático, afectación ganglionar, etc. La traducción en imagen refleja la distribución de las lesiones isquémicas. Aunque la RM es más sensible para identificar las áreas de señal anormal y definir su extensión y localización, la TC se utiliza más ampliamente por su disponibilidad en situaciones de emergencia. En la muerte cerebral se manifiestan los signos de la asfixia global, los cuales se discutirán más adelante. En el síndrome apático la apariencia típica es la de extensas zonas de isquemia cortical y subcortical con o sin lesiones asociadas en núcleos basales (Fig. 16). Estos cambios no son más que el reflejo de las áreas cerebrales más sensibles a la hipoxia cerebral, afectándose las últimas las estructuras más resistentes. Es conocido que ciertas zonas topográficas y celulares del encéfalo son especialmente vulnerables a la isquemia (133). Las capas profundas de la corteza cerebral, particularmente la 3ª capa, son más susceptibles, al igual que son más sensibles la corteza parietal y occipital que la frontal y temporal. Asimismo, son especialmente susceptibles a la isquemia las neuronas de los núcleos caudado y putamen, células piramidales del sector de Sommer del hipocampo y las células de Purkinje del cerebelo (134). El tronco y la médula espinal son generalmente resistentes a la isquemia, aunque en los núcleos motores y sustancia negra puedan encontrarse alteraciones debidas a la falta de oxígeno. De todos modos, las regiones más resistentes son las filogenéticamente más antiguas (133).

Las áreas frontera son regiones del cerebro que se encuentran en la encrucijada de los territorios irrigados por las arterias principales. Estas áreas, que son nutridas por las ramas distales de diferentes sistemas arteriales, son particularmente vulnerables a una disminución de perfusión, como ocurre en la PCR (135). La más sensible es la corteza parietal en las áreas de suplencia

terminal de las arterias cerebral anterior, media y posterior. Otra zona similar se encuentra en la sustancia blanca subcortical profunda, sustancia blanca periventricular y núcleos basales que se sitúan en los territorios de distribución de las arterias perforantes, incluyendo las arterias lenticuloestriadas y talamoperforantes.

En la PCR el cerebro responde con edema cerebral en unos pocos minutos que al principio es a nivel celular (edema citotóxico). Cuando se afectan los vasos, éstos se hacen más permeables y se produce una extravasación de líquido intravascular hacia el espacio extracelular (edema vasogénico). Este edema puede acentuarse por el intento de reperfusión e hiperemia postisquémico. Como consecuencia de esto la presión intracraneal se eleva hasta llegar a un punto en que puede comprometer el flujo cerebral. Si se mantienen las constantes vitales la ausencia de perfusión cerebral lleva hacia la autólisis y licuefacción, es decir, a la muerte cerebral. Así, pues, se puede afirmar que las distintas entidades neurológicas que pueden ocurrir después de una PCR dependen de una cuestión temporal. Si la severidad de la isquemia cerebral es importante y el tiempo de efectividad de las medidas de reanimación es prolongado se producirá una muerte cerebral. Dependiendo, por tanto, del tiempo transcurrido en el restablecimiento de la función cardiopulmonar y, sobre todo, del tiempo de supervivencia después de la PCR puede encontrarse patológicamente desde ninguna lesión hasta necrosis palidal bilateral, de forma análoga a lo que ocurre en los efectos de la intoxicación por monóxido de carbono.

El término "estado vegetativo persistente", más moderno y ampliamente admitido que el de síndrome apático, fue introducido por Jennet y Plum en 1972 (120) para describir a pacientes con un extenso daño cerebral cuyo estado de coma había evolucionado a otro de cierta alerta, pero con "ausencia de cualquier tipo de respuesta de adaptación al medio externo..." Tales pacientes tienen ciclos de sueño-despertar, pero ningún signo de función

cortical cerebral, siendo incapaces de conectar con el ambiente que les rodea y tener conciencia de sí mismos. Características clínicas incluyen la ausencia de expresión emocional y respuesta motora voluntaria ante estímulos, incontinencia de esfínteres y funciones del tronco al menos parcialmente intactos con reflejos pupilares, oculocefálicos, corneales, vestibulooculares y de deglución preservados y con suficientes funciones vegetativas como para permitir la supervivencia prolongada (136). El EEG puede mostrar actividad anormal con ondas delta o theta polimórficas y, a veces, ondas lenta alfa. Aunque disminuido existe flujo cerebral en los estudios angiográficos. Estas características la diferencian del estado de muerte cerebral, en el cual no hay ciclos sueño-despertar, ni función respiratoria o vegetativa. El EEG muestra silencio electrocerebral y no hay ninguna evidencia de flujo cerebral.

Entre las causas de estado vegetativo persistente el TCES y la encefalopatía hipóxico-isquémica son las más frecuentes en adultos y niños respectivamente (136). Entre un 1% y un 14% de los pacientes en coma prolongado por TCES y un 12% de los que permanecen en coma de origen no traumático centran en estado vegetativo persistente (137-140).

En pacientes en estado vegetativo persistente tras episodios anóxicos cerebrales globales, Dougherty y col. (141) encontraron un daño cortical severo y extenso con necrosis laminar, infartos múltiples y amplia pérdida de neuronas. En el hipocampo, cuerpo estriado, tálamo y cerebelo había gliosis y pérdida neuronal. Young y col. (142) estudiaron 11 pacientes en coma después de PCR que sobrepasaron los 23 días de supervivencia y encontraron necrosis severa y gliosis en todas las capas de la corteza cerebral frontal, parietal y occipital, sobre todo en la corteza calcarina y sector de Sommer y subiculum del hipocampo. También existían cambios similares en el núcleo caudado, putamen, globus pallidus, tálamo y células de Purkinje.

Muy recientemente ha aparecido en la literatura el resultado de una revisión de los hallazgos neuropatológicos en el SNC de Karen Ann Quinlan (143). En 1975 Karen Ann Quinlan sufrió una PCR tras consumir accidentalmente una sobredosis de sedantes combinados con alcohol cuando tenía 21 años. Después de 10 años en estado vegetativo la paciente murió sin haber recobrado nunca la conciencia. Su caso adquirió notoriedad mundial cuando sus padres reclamaron de los tribunales el permiso para desconectarla del ventilador. En 1976 se desconectó el respirador, pero Karen Quinlan permaneció con vida 9 años más. Cuando falleció se hizo un examen anatomopatológico minucioso que ha sido revisado por Kinney y col. (143). Contrariamente a lo que cabría esperar la afectación más severa se encontraba en el tálamo, con menor daño cortical cerebral de lo que se preveía y con un tronco relativamente intacto. Ambos tálamos tenían lesiones isquémicas y estaban simétricamente atróficos, sobre todo en los núcleos anterior, ventrolateral, dorsomedial y posterolateral. Las alteraciones se distribuían también en polo occipital y región parieto-occipital parasagital, en las regiones frontera, así como en cerebelo y en ganglios basales de forma focal con gliosis y pérdida neuronal como hallazgos más comunes. La afectación desproporcionada de los tálamos bilateralmente en comparación con la corteza cerebral en el caso de Karen Ann Quinlan ha reforzado la teoría que supone que el tálamo juega un papel fundamental en el estado cognitivo y en la conciencia, siendo menos relevante en la capacidad de despertar (143).

Aunque ya se han mencionado los hallazgos en TC del estado vegetativo persistente o síndrome apático, hay que tener presente que los resultados positivos están en relación directa con el perfil temporal desde el momento de ocurrencia del episodio anóxico mantenido. En un momento precoz la TC puede ser normal, para, más tarde, aparecer lesiones hipodensas focales de infartos y edema (144). Tippin y col. (145) han descrito en TC una hipodensidad difusa cortical cerebral y cerebelosa, así como en núcleos caudado y lenticular que fue evidente en las primeras 24 horas de evolución de un

episodio prolongado de hipoxia cerebral. Este cuadro TC coincide con nuestro caso de síndrome apático presentado en este trabajo (Fig. 16) en el cual se muestran las características lesiones isquémicas en corteza y núcleos basales secundarias al episodio de PCR. De todas formas, aunque todavía no hay estudios correlativos entre la situación clínica o posibilidad potencial de recuperación clínica y los estudios de imagen, la mayoría de los pacientes que no recobran la consciencia tienen una TC anormal (136, 138, 146). En los primeros meses tras la lesión es más probable que tenga posibilidades de recuperar la consciencia un paciente con estudios TC seriados normales que otro con TC patológicos (136).

El resto de estudios de neuroimagen muestra las diferencias existentes entre el estado vegetativo persistente y la muerte cerebral. La tomografía por emisión de positrones (PET) muestra una marcada reducción en el metabolismo de la glucosa que puede llegar hasta el 60% (147), del mismo modo que la PET puede mostrar una disminución de hasta el 50% del flujo cerebral (135). También se ha evidenciado reducción del 10% al 20% del flujo sanguíneo con  $Xe^{133}$  (148). Con HMPAO-SPECT también se ha demostrado una disminución global de la circulación cerebral entre 2-12 meses y 3 años después (149), aunque otros trabajos han encontrado un flujo normal (150).

Los criterios clínicos prevalecen en el diagnóstico de la muerte cerebral. Las pruebas complementarias se utilizan con el fin de confirmar el diagnóstico clínico y sirven como documento objetivo legal. Entre éstos el EEG figura en lugar predominante en todos los criterios elaborados hasta ahora, no solamente por su valor confirmatorio, sino también por ser exigido en muchas legislaciones. Cuando el EEG tiene limitaciones otras pruebas de confirmación comienzan a actuar de forma definitiva en la determinación de la muerte cerebral. Esto ocurre fundamentalmente en los pacientes que han sido sometidos a tratamientos con fármacos depresores del SNC (barbitúricos) o se sospecha intoxicación aguda y no se conocen los niveles en sangre de la droga. La

arteriografía cerebral de los cuatro troncos y la angiografía cerebral con  $Tc^{99m}$ -HMPAO (151-153) son las modalidades de imagen preferidas en estos casos, donde la base para el diagnóstico es la demostración de la ausencia de flujo cerebral. Otras técnicas de determinación del flujo que se han utilizado hasta la fecha son la TC dinámica, TC con Xenon y ultrasonografía doppler transcraneal (61, 84, 108). La RM se ha empleado anecdóticamente. Ya se mencionó el único caso publicado hasta ahora (95) y descrito en la introducción. Otro caso se ilustra en la reciente edición del texto de Osborn (154), en el que la RM con secuencias angiográficas de contraste de fase 2DF (transformación de Fourier bidimensional) sirvió para confirmar la ausencia de circulación arterial cerebral en una mujer de 28 años en muerte cerebral. La RM promete importantes novedades y ofrece ventajas añadidas, permitiendo evaluar el flujo cerebral con las secuencias sensibles al flujo (eco de gradiente y contraste de fase) que sirven de base para la MRA (angiografía con RM), bien utilizando la técnica 2DF o 3DF-TOF (Time Of Flight) o 2D, 3D-PC (contraste de fase) y al mismo tiempo permite valorar la estructura del parénquima encefálico y la extensión del daño con las secuencias spin-eco.

A pesar de la importancia del tema todas las publicaciones sobre el valor de la imagen en el diagnóstico de la muerte cerebral se han dirigido hacia la determinación del flujo, como se ha visto anteriormente. Son pocas las que han puesto de relieve las anomalías intrínsecas intracerebrales como consecuencia de la muerte cerebral y las han relacionado con las descripciones anatomopatológicas. Nuestra serie ha pretendido mostrarlas y correlacionarlas, tomando como base principal la TC. Las principales alteraciones en TC asociadas a muerte cerebral son las debidas a edema cerebral difuso con o sin hipodensidad difusa de todo el parénquima cerebral. Es la traducción de lo que patológicamente acontece en el desarrollo de la muerte cerebral, donde inicialmente se produce edema cerebral severo con incremento de volumen sanguíneo (hiperemia) por pérdida de la autorregulación y posteriormente, cuando se produce la detención de la circulación cerebral, una isquemia global.

En el edema cerebral difuso severo se produce una pérdida de la interfase entre la sustancia gris y blanca, obliteración de los surcos corticales y del espacio subaracnoideo, particularmente las cisternas supraselar y perimesencefálica (incluyendo cisternas cuadrigeminal y ambiens) y signos de herniación uncal y transtentorial descendente bilateral en TC. Entre estos signos se encuentran las hemorragias del tronco (*hemorragias de Duret*) y la deformación del margen lateral del tegmen mesencefálico y del pedúnculo cerebral por compresión bilateral de la hendidura libre del tentorio (*impronta de Kernohan*). Las *hemorragias secundarias de Duret* ocurren como consecuencia de la compresión de las arterias y venas perforantes paramedianas del tronco a nivel de la fosa interpeduncular del mesencéfalo con el resultado de pequeñas hemorragias o infartos en la porción central del tegmen mesencefálico y pontino (154, 155). La *impronta de Kernohan* ocurre a consecuencia de la compresión del pedúnculo mesencefálico contra el tentorio, lo que da lugar a necrosis hemorrágica secundaria del pedúnculo cerebral. En el edema cerebral difuso severo los ventrículos son muy pequeños o, dependiendo del grado de edema, han desaparecido casi completamente, sin poder identificarlos al perderse la definición entre la pared ventricular y el parénquima adyacente por compresión bilateral de las paredes ventriculares (156). La hiperemia acompañante al inicio puede dar una apariencia de un moderado incremento de densidad en la sustancia blanca cerebral (157). Cuando el edema difuso progresa hacia la hipoxia severa global cerebral se produce una inversión en la relación de densidades entre sustancia blanca y gris (158, 159). Se produce una hipodensidad en la corteza y sustancia blanca que es manifiestamente diferente que la densidad casi normal del tálamo, tronco y cerebelo al estar todavía funcionando la circulación posterior. Este signo se ha denominado de la inversión de densidades (*"reversal sign"*) y refleja los cambios hipóxicos cerebrales (154, 156, 158-160). Estos hallazgos se han relacionado sobre todo con PCR, ahogamiento en agua dulce y estrangulación (161), pero también con el TCES, muerte súbita del lactante, intoxicación por CO (162) y, en general, con cualquier situación que conlleva a la hipoxia cerebral global. Otras causas

descritas han sido encefalitis viral, encefalitis degenerativa y meningitis bacteriana por *Pneumococcus* y *Hemophilus influenzae* (158, 160). Para Kim Han y col. (158) la incidencia de TCES y encefalopatía hipóxico-isquémica como causa de inversión de densidades en TC está igualada con 9 casos respectivamente de un total de 20 casos. Este signo lo aplican también a la hipodensidad difusa de la corteza cerebral y de la sustancia blanca con disminución o ausencia de interfase sustancia gris-blanca. Estos mismos autores (158) distinguieron entre tres grupos de pacientes con el signo de inversión: un grupo con cambios agudos desde el mismo momento del ingreso ("acute reversal"), otro con edema cerebral difuso al ingreso que evoluciona hacia la hipodensidad característica en 2-22 días después (grupo intermedio) y el último con atrofia cerebral difusa y/o encefalomalacia mutiquística con hipodensidad difusa del manto cortical ("chronic reversal"). El grupo de inversión aguda de densidad estaría asociado con mayor frecuencia con el niño maltratado.

La patogenia del signo de inversión de densidades en TC se ha atribuido al efecto de la anoxia cerebral (158, 159), aunque no está del todo claro. Probablemente juegan un papel varias causas (mecánicas, metabólicas y hemodinámicas), que expliquen la razón exacta de que ciertas zonas del cerebro queden relativamente preservadas. Myers (165) produjo asfixia experimental en monos recién nacidos, observando necrosis en todas las regiones del cerebro, excepto en el tálamo, hipotálamo y zona mesial del lóbulo temporal. Myers cree que estas zonas centrales no se afectaron debido a la herniación transtentorial durante el edema agudo. Al producirse la herniación a través de la incisura tentorial las zonas centrales se alivian de presión, mejorando la irrigación sanguínea y, así, impidiendo la necrosis tisular. Shewmon y col. (166), sin embargo, opinan que la explicación para el incremento de densidad de los núcleos basales y tálamos es la hipervascularización postisquémica. Bird y col. (159), por otro lado, han comprobado que en el cerebro de un niño cuyo TC mostraba el signo de inversión existían múltiples venas medulares profundas distendidas, sugiriendo que este signo estaba producido por la distensión de las

venas medulares debido a obstrucción parcial del drenaje venoso por la hipertensión intracraneal.

Factores metabólicos y químicos se han involucrado también en la fisiopatología del signo de inversión. La anoxia produce una elevación en la concentración de glucosa sérica cerebral que, a su vez, causa un daño selectivo a la corteza cerebral y ganglios basales, dejando relativamente intactos al tálamo y tronco encefálico (158). También se ha postulado que la menor tensión de oxígeno en un cerebro hipoperfundido provoca una producción inadecuada de ATP con fracaso de la bomba sodio-potasio de la membrana celular (167). Se produce, entonces, una entrada de agua y sodio intracelular con edema citotóxico, para, más tarde, convertirse en edema vasogénico. En TC el resultado es efecto masa generalizado e hipodensidad. Además de estos cambios por hipoperfusión existen diferencias en la demanda metabólica. La corteza cerebral y los núcleos basales tienen una alta actividad metabólica y, por tanto, una gran vulnerabilidad a la hipoxia. Cuando se da una condición de hipoxia/anoxia cerebral la densidad de la corteza y núcleos basales disminuye en TC, perdiéndose la diferenciación de densidad entre la sustancia gris y blanca y dándose, al fin, el patrón de inversión de densidades ("reversal sign").

El signo de inversión de densidades ("reversal sign") conlleva un mal pronóstico. El 35% de los pacientes con este signo en TC fallece y los restantes quedan con secuelas severas secundarias a lesión permanente e irreversible (atrofia difusa y encefalomalacia quística) (158-160). Este pobre pronóstico descrito en la literatura coincide con nuestra estadística en la cual este signo en TC estaba asociado a criterios clínicos de muerte cerebral en el 21% de los pacientes estudiados, la mayoría (17 casos) secundario a TCES y el resto por PCR y encefalopatía anóxica consiguiente (5 casos) y un caso por meningitis bacteriana por *Pneumococo*.

Es significativa la asociación del signo de inversión en TC con la apariencia de la red vascular, senos durales y hoz cerebral que exhiben un significativo incremento de densidad, simulando una hemorragia subaracnoidea (156) o dando el aspecto de que el estudio es contrastado (Figs. 10-13). La explicación más probable a este hecho es el éstasis o parada circulatoria por la hipertensión intracraneal, de forma parecida a lo que se ha denominado "*signo de la arteria cerebral media hiperdensa*" que ocurre como hallazgo precoz en un ictus trombótico, cuya densidad alta en TC es debida a la presencia de un trombo fresco intraluminal (168-170). La presencia de estos dos signos combinados permite predecir en TC con alta probabilidad que el paciente presenta edema cerebral agudo generalizado con encefalopatía anóxica y parada circulatoria, es decir, muerte cerebral.

Con respecto al TCES el edema cerebral difuso es una complicación secundaria en el 10%-20% de los casos (154, 163), aunque considerando todas las edades y otras lesiones asociadas su incidencia se sitúa entre el 14% y el 24% (171-174). Lobato (175) en el hospital "12 de Octubre" ha tenido un 21,9% (180 de 819 pacientes). Constituye la causa más frecuente de complicación posttraumática secundaria, dándose con mayor incidencia en niños y adolescentes (163, 175). La presión intracraneal puede ser normal en presencia de edema cerebral difuso, aunque las dos terceras partes de los pacientes tienen una presión intracraneal elevada (174-180). El edema difuso es el hallazgo de TC más frecuente en niños con TCES (163, 176, 177), confirmándose que el desarrollo de edema cerebral difuso es más dependiente de la edad que del mecanismo de producción del trauma craneal (181). Aunque en TC la densidad del parénquima puede estar ligeramente disminuida (154, 156), en la mayor parte de los casos puede encontrarse una isodensidad homogénea o, en ocasiones, una discreta hiperdensidad que se corresponde con el estado de hiperemia (157, 176). Nuevamente un edema cerebral difuso con cierta hipodensidad se correlaciona con un peor pronóstico que los que tienen densidad normal o hiperdensidad difusa, como encuentran Yoshino y col.

(182) utilizando TC dinámica. En dos terceras partes de los pacientes que fallecieron tras el TCES el estudio dinámico con embolada de contraste mostró curvas planas de densidades, sugiriendo un estado isquémico severo. En nuestra casuística de TCES el edema cerebral difuso fue el más frecuentemente asociado a muerte cerebral, aunque también fue el más común en el grupo control. Sin embargo, cuando se añadió hipodensidad difusa del parénquima cerebral el pronóstico fue ominoso y se pudo concluir que este hecho estaba significativamente asociado a muerte cerebral.

El edema hemisférico con o sin hemorragia extracerebral o contusión cerebral asociadas también constituyó un importante capítulo en predecir un mal pronóstico y posibilidad de muerte cerebral, coincidiendo con el resto de las series revisadas (164, 174, 175, 183). En TC se define como la presencia de una hinchazón hemisférica con gran desplazamiento contralateral de la línea media en ausencia de una lesión focal, tanto en el estudio de TC inicial como en los sucesivos (164, 171, 174, 175, 184-186). En las series de Lobato (175) se encontró un patrón de edema hemisférico agudo en 132 (16%) de 819 casos consecutivos de pacientes con TCES. Aunque en el 83,5% se asocia con hematoma subdural y en el 10,5% con hematoma epidural, en el 5%-6% de los casos se presenta como único hallazgo (164, 175). En nuestros casos de edema hemisférico agudo traumático que condujo a muerte cerebral este fenómeno fue aislado, representando el 27,5% de los casos de muerte cerebral por TCES (19 casos de 69). El hemisferio afectado puede estar hipodenso (69%) o isodenso (29%) en comparación con el hemisferio cerebral contralateral (175). En el caso de que se encuentre hipodensidad hemisférica debe considerarse la posibilidad de isquemia como parte del fenómeno de edema agudo hemisférico.

Entre los casos de nuestra estadística secundarios a PCR es de destacar el ocurrido por entrada accidental de contraste mielográfico hidrosoluble no iónico dentro de la cavidad craneal (Fig. 7). El contraste

inyectado por vía subaracnoidea se mezcla con el LCR y puede provocar síntomas por acción directa sobre el tejido neural o sus cubiertas (187). El contraste puede dar lugar a alteraciones excitadoras e inhibitoras en el SNC, siendo responsable de las primeras su estructura molecular y de las segundas su hipertonicidad (188, 189). Estos efectos adversos directos sobre el SNC incluyen crisis convulsivas, espasmos clónicos, alteraciones mentales con confusión y, ocasionalmente, complicaciones más serias como afasia, ceguera cortical y encefalopatía (189-191). Nosotros creemos que probablemente la muerte cerebral del caso que nos ocupa fue debida primariamente a la PCR ocurrida durante el procedimiento diagnóstico y no como resultado de una encefalopatía difusa directamente provocada por el agente de contraste, ya que los medios de contraste no iónico son mejor tolerados durante la mielografía. Sin embargo, verosíblemente el efecto del contraste al entrar masivamente en cavidad craneal fue la PCR, posiblemente en relación con un efecto tóxico sobre el tronco, siendo la TC, probablemente, el resultado de la anoxia cerebral global.

También es notable el caso de la muerte cerebral ocurrida en el postoperatorio de un meningioma de la hoz en el que la TC mostró gran cantidad de aire en la luz de los senos, venas subependimarias y espacio subaracnoideo de forma difusa (Fig. 8). Cuadros de TC idénticos se han descrito en el embolismo gaseoso secundario a accidentes por descompresión de los buceadores, incluyendo hallazgos postmortem (192). En nuestro caso la razón de la presencia de gas en estructuras venosas no está claro, ya que no hubo ninguna incidencia digna de mención durante la intervención quirúrgica ni tampoco alteraciones gasométricas ni anestésicas anotadas en el protocolo de intervención. Sin embargo, parece claro que sólo mediante embolismo gaseoso o enfermedad por descompresión pudo el aire llegar hasta esas localizaciones (192). El embolismo gaseoso sistémico se ha descrito como complicación en el traumatismo torácico y craneal penetrante, manipulación intravenosa central o periférica, hemodiálisis, intervenciones quirúrgicas en cirugía torácica, cirugía cardiovascular o neurocirugía, enfermedad por descompresión, ventilación

mecánica con presión inspiratoria positiva, procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos (toracocentesis, biopsia pulmonar, arteriografía), aborto, placenta previa y relaciones sexuales oro-genitales en la mujer (193-199). El mecanismo postulado para que el aire pase de la circulación venosa a la arterial es todavía objeto de controversia, aunque Butler y Hills (200) encontraron que, aunque el pulmón actúa como un filtro efectivo al paso de burbujas de aire en sangre venosa, bajo ciertas condiciones físicas (fármacos, toxicidad al oxígeno y excesivo volumen de aire insuflado por el respirador), éstas pueden pasar a través de la vasculatura pulmonar. El origen del aire en nuestro caso permanece oscuro, sin que pudiera realizarse autopsia por negativa familiar, aunque el origen yatrogénico parece la hipótesis más probable.

La angiografía es para muchos autores europeos el método estrella en la demostración de la muerte cerebral. La ausencia de circulación cerebral es sinónimo de un estado incompatible con la viabilidad del tejido neural. Las indicaciones de una angiografía cerebral para documentar la ausencia de flujo cerebral se restringen a aquellas situaciones ambiguas no diagnósticas, principalmente cuando el EEG no puede tomarse en consideración por presencia de niveles de barbitúricos en sangre. También puede requerirse en niños por las limitaciones del resto de las pruebas en determinar la muerte cerebral. Varios tipos de alteraciones angiográficas pueden encontrarse en estudios convencionales o digitales según Kricheff y col. (201). Al estudiar el patrón angiográfico convencional de 20 pacientes estos autores los dividieron en 5 grupos. El grupo I consistía en una ausencia completa de relleno de las arterias intracraneales (10 casos), el grupo II con éstasis prolongado de las arterias basales (3 casos), el grupo III con fenómenos de reflujo y shunts (4 casos), el grupo IV con conservación solamente de la vasculatura de la fosa posterior (2 casos) y finalmente el grupo V con un caso de extravasación perivascular del contraste en la distribución de la arteria cerebral posterior durante la inyección en la arteria carótida interna.

Hassler y col. (202) realizaron un estudio comparativo entre los resultados angiográficos y de ecografía doppler transcraneal en un grupo de 55 pacientes y encontraron que de las 110 carótidas estudiadas, en 57 la detención del contraste se producía entre la bifurcación y la base del peñasco; en 23 en el recorrido petroso de la arteria; en 20 a nivel del sífon carotídeo, con 8 casos visualizándose la arteria oftálmica; y en 10 ejemplos observaron un llenado escaso de las arterias intracraneales después de 14 segundos de serie angiográfica. De los 55 pacientes el contraste en el sistema vertebrobasilar se detuvo más frecuentemente a nivel del atlas en 42 casos, a nivel del clivus-dorso selar en 5 casos, a nivel de C2-C6 en 2 casos y un mínimo relleno de la arteria cerebral posterior apareció en 6 casos a los 14 segundos de tiempo. Existió una estrecha correlación entre la señal registrada mediante ecografía doppler transcraneal, el tipo de patrón angiográfico carotídeo obtenido y el grado de presión intracraneal. Con un registro espectral de flujo bifásico el resultado angiográfico es un pobre llenado de la vasculatura arterial carotídea en 7-10 segundos. A medida que la presión intracraneal aumenta se produce una detención de la circulación cerebral en el sífon y un registro espectral de ondas pequeñas sistólicas, para, al final, producirse la detención circulatoria total entre la bifurcación carotídea y la base craneal en angiografía y ningún registro detectable en ecografía doppler transcraneal. Cuanto mayor sea la presión intracraneal que se transmite retrógradamente más cerca de la bifurcación carotídea se producirá la detención completa del contraste (202). Los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos en este trabajo, donde el lugar más frecuente de stop del contraste en el sistema carotídeo fue a nivel cervical con 12 casos de 24 (50%) y en sífon y porción supraclinoidea en 12 casos también. A diferencia de estos autores nosotros tuvimos un solo caso de relleno de circulación intracraneal, interpretado, en parte, como un llenado forzado por excesiva presión de inyección programado al inyector, aunque bien podría haber sido el resultado de una llegada natural del contraste a las porciones proximales del árbol arterial, debido a que la presión intracraneal aún no era crítica. En el sistema vertebrobasilar nuestra población y resultados fue uniforme con parada

completa a nivel del atlas, justo donde entran las arterias vertebrales en la cavidad craneal. No tuvimos ningún caso de llenado parcial de la arteria basilar, lo que muestra, de nuevo, la relación de los hallazgos angiográficos con el grado de presión intracraneal en el momento que se lleva a cabo la angiografía.

En la confirmación de la muerte cerebral los estudios isotópicos han aventajado a la angiografía radiológica. Goodman y col. (203) ya demostraron las ventajas de utilizar la angiografía isotópica portátil en 204 pacientes consecutivos. Hoy día el agente lipofílico  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, bien en forma de estudios planares como con SPECT, ha facilitado el proceso de confirmación y es el radiotrazador de elección (153). La ausencia de actividad de perfusión cerebral en las imágenes estáticas y la detención del isótopo a nivel cervical o en el sífon en las imágenes dinámicas son la base del diagnóstico isotópico de la muerte cerebral. En las imágenes tardías puede reconocerse una marcada captación del radioisótopo en la mucosa nasal ("hot nose") o, más tardíamente, también en ambas parótidas y resto de la mucosa oral, sin ninguna actividad intracraneal, conociéndose este aspecto en el plano frontal con el nombre de signo de la bombilla o pecera ("light-bulb" o "fish-bowl" sign). Nuestros 9 casos son semejantes a las descripciones manejadas en la literatura sin ninguna diferencia. Únicamente comentar que, al igual que ocurría en los estudios angiográficos convencionales o digitales, un estudio con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO practicado precozmente puede inducir a confusión por detectar actividad de perfusión cerebral (153). Se recomienda, por lo tanto, realizar los estudios confirmatorios de flujo una vez establecida completamente la muerte cerebral clínica.

El diagnóstico de muerte cerebral ha generado un gran debate multicultural que ha trascendido al ámbito médico. Para clarificar la aparición de nuevas modalidades de diagnóstico se han creado numerosos criterios para la determinación de la muerte cerebral que unen los criterios clínicos más clásicos con las nuevas tecnologías. En el manejo de estos medios diagnósticos han

surgido confusiones diagnósticas que llevan, a veces, a retrasar el diagnóstico de muerte cerebral y, por tanto, a diferir el proceso de transplante de un determinado órgano. Esto ha ocurrido con los métodos de imagen que sirven para determinar el flujo cerebral, como la angiografía cerebral, en los que en ciertos casos una ansiedad prematura en obtener órganos de donantes frescos, ha llevado a realizar estos procedimientos confirmatorios demasiado temprano. Debe hacerse mención especial de que muchas veces es más práctico elegir el momento adecuado en el tiempo para realizar una exploración de confirmación que el hecho de decidir realizar esa determinada exploración (204). Esperar a que los cambios radiológicos se reflejen con el tiempo, aunque sea el tiempo el enemigo de los clínicos que persiguen un transplante.

## **VII. CONCLUSIONES**

Del presente estudio radiológico en un grupo de 108 pacientes con el diagnóstico clínico de muerte cerebral y del análisis de los resultados podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El traumatismo craneoencefálico severo es la causa más frecuente que termina finalmente en la muerte cerebral del individuo (69,4% de los casos), siguiéndolo en frecuencia el ACVA a cierta distancia (21,2% de los casos). Sólo el 4,6% de todas las muertes cerebrales se debe a parada cardiorrespiratoria de distinta causa.  
El traumatismo craneoencefálico cerrado representa por sí solo el 57,4% de todos los casos de muerte cerebral.
  
2. El 71% de los casos de muerte cerebral presenta uno de los siguientes patrones en Tomografía computadorizada sin contraste: Edema cerebral generalizado agudo (26%), edema cerebral generalizado con disminución de densidad (signo de inversión) (21%) y edema cerebral hemisférico agudo (24%).  
Sin embargo, el signo de inversión (reversal sign) combinado con hiperdensidad de la vasculatura intracraneal en el estudio de TC sin contraste mejora la predicción del diagnóstico de muerte cerebral en torno al 22,78%.
  
3. Las diferencias estadísticamente significativas entre las densidades obtenidas en densitometría en el grupo de 23 pacientes con muerte cerebral e hipodensidad difusa (signo de inversión) y el grupo de pacientes control sin criterios de muerte cerebral y TC normal indican que la presencia de este signo permite determinar con alto grado de certeza que existe muerte cerebral.

4. El signo de inversión no sólo se correlaciona clínicamente con la presencia de muerte cerebral, sino que también se corresponde fielmente con las descripciones anatomopatológicas de muerte cerebral, representando la imagen de la autólisis cerebral in vivo. La hiperdensidad de los vasos intracraneales se correlaciona con la parada circulatoria cerebral.
  
5. De un grupo seleccionado de 69 pacientes con TCES y muerte cerebral el 63,7% de ellos presenta edema cerebral generalizado en TC, contra un 27,5% que tiene edema cerebral hemisférico. En conjunto, el edema cerebral, generalizado o hemisférico, constituye el 91,2% de los casos de muerte cerebral.
  
6. En el 50% de los casos del grupo de 24 pacientes con arteriografía la detención del contraste se produce a nivel cervical entre la bifurcación y la base craneal en la carótida interna, con afilamiento progresivo del contraste, mientras que en la otra mitad de los casos la detención es brusca a nivel de porción cavernosa o supraclinoidea. En el sistema vertebrobasilar la parada del contraste se produce en la entrada en cavidad craneal en todos los casos. En ningún caso, excepto uno, hubo replección de la vasculatura intracraneal del sistema carotídeo interno o vertebrobasilar. La excepción la constituye un caso de llenado parcial y tenue proximal, atribuido a excesiva presión de inyección. El relleno parcial del árbol circulatorio en angiografía retrasa la decisión de transplante al diferir el diagnóstico de muerte cerebral, por lo que debe prestarse especial atención a la técnica recomendada.

7. La angiografía isotópica con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO es el método de imagen de elección en la confirmación de ausencia de flujo cerebral. En los 9 casos el diagnóstico se hizo con facilidad y rapidez sin ningún problema técnico o de interpretación de imágenes.

## **VIII. BIBLIOGRAFIA**

1. **Korein J.** Brain death: Interrelated medical and social issues. *Ann NY Acad Sci* 1978;315:6-10.
2. **Barclay WR.** Guidelines for the determination of death. *JAMA* 1981; 246:2194.
3. **Pope Pius XII.** The prolongation of life. An address of Pope Pius XII to an international congress of anesthesiologists. *The Pope speaks* 1958; 4:393-398 (*Acta Apostolicae Sedis* 1957; 49:17).
4. **Mollaret P, Goulon M.** Le coma dépassé. *Rev Neurol* 1959; 101:3-15.
5. **Wertheimer P, Juvet M, Descotes J.** A propos du diagnostic de la mort du système nerveux - dans le coma avec arrêt respiratoire par respiration artificielle. *Press Méd* 1959; 67:87-88.
6. **Fischgold H, Mathis P.** Obnubilations, comas et stupeurs. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1959; 11:Suppl.
7. **Juvet M.** Diagnostic électro-sous-cortico-graphie de la mort du système nerveux central au cours de certain comas. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1959; 11:805-808.
8. **Walker AE, Diamond EL, Moseley J.** The neuropathological findings in irreversible coma. *J Neuropathol Exp Neurol* 1975; 34:295-323.
9. **Lindenberg R.** Systemic oxygen deficiencies: The respirator brain. En: Minckler J (ed.) *Pathology of the Nervous System*. New York: McGraw-Hill, 1972:1583-1617.
10. **Molinari GF.** The determination of neurological death. En: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*, Revised Series, vol. 11. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989:255-274.
11. **Report of the ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death.** A definition of irreversible coma. *JAMA* 1968; 205:337-340.
12. **Korein J.** Neurology and brain death. Definitions and differential diagnosis. *Trans Am Neurol Assoc* 1975; 100:61-63.

13. **Gilder SSB.** Twenty-second World Medical Assembly (Sydney, Australia): Death and the W.M.A. *Br Med J* 1968; 3:493-494.
14. **Bertrand I, L'Hermitte F, Antoine B, Ducrot H.** Nécroses massives de système nerveux central dans une survie artificielle. *Rev Neurol* 1959; 101:101-115.
15. **Adams RD, Jequier M.** The brain death syndrome: hypoxemic panencephalopathy. *Schweiz Med Wochenschr* 1969; 99:65-73.
16. **Moseley JI, Molinari GF, Walker AE.** Respirator brain. Report of a survey and review of current concepts. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:61-64.
17. **Riishede J, Ethelberg S.** Angiographic changes in sudden and severe herniation of brain stem through tentorial incisure. Report of five cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1953; 70:399-409.
18. **Pribram HFW.** Angiographic appearances in acute intracranial hypertension. *Neurology* 1961; 11:10-21.
19. **Mitchell OC, De la Torre E, Alexander E, David CH.** The non-filling phenomenon during angiography in acute intracranial hypertension. Report of 5 cases and experimental study. *J Neurosurg* 1962; 19:766-774.
20. **Gros C, Vlahovitch B, Frerebeau P, Kuhner A, Billet M, Sahut G, Gavand G.** Critères artériographiques des comas dépassés en neurochirurgie. *Neurochirurgie* 1969; 15
21. **Gros C.** Les critères circulatoires et biologiques de la mort du cerveau (à l'exclusion des problèmes cliniques et électroencéphalographiques). *Neurochirurgie* 1972; 18:9-48.
22. **Ivan LP.** Spinal reflexes in cerebral death. *Neurology* 1973; 23:650-652.
23. **Babinski J.** *Ouvre scientifique.* Paris: Masson, 1934:59.
24. **Posner JB.** Coma and other states of consciousness: The differential diagnosis of brain death. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues.* *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:215-227.

25. **Mohandas A, Chou SN.** Brain death. A clinical and pathological study. *J Neurosurg* 1971; 35:211-218.
26. **Ingvar DH, Widen L.** Brain death: Summary of a symposium. *La Kartid Ningen* 1972; 69:3804-3814.
27. **Veki K, Takeuchi K, Katsurada K.** Clinical study of brain death. *Read before of Fifth International Congress of Neurological Surgery*, Tokyo (Japón), 1973.
28. **Royal Colleges and Faculties of the U.K.** Cerebral death. *Br Med J* 1976; 2:1069-1070.
29. **Allen N, Burkholder J.** Clinical criteria of brain death. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues*. *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:70-96.
30. **Walker AE.** Cerebral death. En: Tower DB (ed.) *The Nervous System. The Clinical Neurosciences*, vol 2. New York: Raven Press, 1975:75.
31. **Collaborative study.** An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary of statement. *JAMA* 1977; 237:982-986.
32. **President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research.** Defining death: Medical, legal, and ethical issues in the determination of death. Washington DC: US Government Printing Office, 1981.
33. **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.** Guidelines for the determination of death. *JAMA* 1981; 246:2184-2186.
34. **Milhaud A, Riboulot M, Gayet H.** Disconnecting test and oxygen uptake in the diagnosis of total brain death. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues*. *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:241-251.
35. **Masland RL.** When a person is dead? *Resident Staff Physician* 1975; 49-52.

36. **Silverman D, Saunders MG, Schwab RS, Masland RI.** Cerebral death and electroencephalogram: Report of Ad Hoc Committee of American Electroencephalographic Society on EEG criteria for determination of cerebral death. *JAMA* 1969; 209:1505-1510.
37. **Silverman D, Masland RL, Saunders MG, Schwab RS.** Irreversible coma associated with electrocerebral silence. *Neurology* 1970; 20:525-533.
38. **Kaufman HH, Lynn J.** Brain death. *Neurosurgery* 1986; 19:850-856.
39. **Powner DJ.** Drug associated isoelectric EEG's. *JAMA* 1976; 236:1123.
40. **Haider I, Matthew H, Oswald I.** Electroencephalographic changes in acute drug poisoning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 30:23-31.
41. **Darby J, Yonas H, Brenner RP.** Brainstem death with persistent EEG activity: evaluation by xenon-enhanced computed tomography. *Crit Care Med* 1987; 15:519-521.
42. **Dobb G.** Bretylium intoxication resembling clinical brain death - or did it? [letter]. *Crit Care Med* 1990; 18:901-902.
43. **Moore JK, Moore AP.** Bretylium intoxication resembling clinical brain death [letter]. *Crit Care Med* 1990; 18:347.
44. **Coad NR, Byrne AJ.** Guillain-Barré syndrome mimicking brainstem death. *Anaesthesia* 1990; 45:456-457.
45. **Bolton CF, Brown JD, Cholod E, Warren K.** EEG and brain death. *Lancet* 1976; 1535
46. **Pevsner PH, Bhushau C, Ottesen OE, Walker AE.** Cerebral blood flow and oxygen consumption: an on-line technique. *Johns Hopkins Med J* 1971; 128:134-140.
47. **Walker AE.** Ancillary studies in the diagnosis of brain death. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues.* *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:228-240.

48. **Sokoloff L.** The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharm Rev* 1959; 1-85.
49. **Yashon D, Wagner FC, Locke GE, White R.** Clinical, chemical, and physiological indicators of cerebral nonviability in circulatory arrest. *Trans Am Neurol Assoc* 1970; 95:31-35.
50. **Walker AE.** Cerebral death. Baltimore: Urban & Schwazenberg, 1981:37-55.
51. **Riishede J, Jacobsen HH.** Cerebral angiography in the diagnosis of brain death. *Citado en ref. 50.*
52. **Greitz T, Gordon E, Kolmodin G, Widen L.** Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death. *Neuroradiology* 1973; 5:13-19.
53. **Bradac GB, Simon RS.** Angiography in brain death. *J Neuroradiol* 1974; 7:25-28.
54. **Busse O, Vogelsang H.** Transfemorale zerebrale panarteriographie zur bestimmung des hirntodes. *Fortschr Röntgenstr* 1974; 121:634-639.
55. **Bücheler E, Kaufer C, Duex A.** Zerebrale angiographie zur bestimmung des hirntodes. *Fortschr Röntgenstr* 1970; 113:278-296.
56. **Pribram HFW.** Angiographic appearances in acute intracranial hypertension. *Neurology* 1961; 11:10-21.
57. **Vlahovitch B, In Gros C.** Les critères circulatoires et biologiques de la mort du cerveau. *Neurochirurgie* 1972; 18:9-48.
58. **Horwitz N, Dunsmore R.** Some factors influencing the nonvisualization of the internal carotid artery by angiography. *J Neurosurg* 1956; 13:155-164.
59. **Jorgensen PB, Jorgensen EO, Rosenklint A.** Brain death pathogenesis and diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1973; 49:355-367.

60. **Kosteljanetz M, Ohrstrom JK, Skjodt S, Teglbjaerg PS.** Clinical brain death with preserved cerebral arterial circulation. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:418-421.
61. **Tan WS, Wilbur AC, Jafar JJ, Spigos DG, Abejo R.** Brain death: use of dynamic CT and intravenous digital subtraction angiography. *AJNR* 1987; 8:123-125.
62. **Maynard CD, Witcofski RL, Janeway R, Cowan RJ.** Radioisotope arteriography as an adjunct to the brain scan. *Radiology* 1969;92:908-912.
63. **Goodman JM, Mishkin FS, Dyken M.** Determination of brain death by isotope angiography. *JAMA* 1969; 209:1869-1872.
64. **Ouaknine G, Kosary IZ, Braham J, Czerniak P, Nathan H.** Laboratory criteria of brain death. *J Neurosurg* 1973; 39:429-433.
65. **Wilson K, Gordon L, Selby JB.** The diagnosis of brain death with Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med* 1993; 18:428-434.
66. **Kuni CC, Rogge DM.** Radionuclide brain perfusion studies in suspected brain death. *Clin Nucl Med* 1986; 11:551-555.
67. **Mishkin F.** Determination of cerebral death by radionuclide angiography. *Radiology* 1975; 115:135.
68. **Korein J, Braunstein P, Kricheff I, Lieberman A, Chase N.** Radioisotopic bolus technique as a test to detect circulatory deficit associated with cerebral death. One hundred forty-two studies on 80 patients demonstrating the bedside use of an innocuous iv procedure as an adjunct in the diagnosis of cerebral death. *Circulation* 1975; 51:924-939.
69. **Kricheff I, Braunstein P, Korein AE, George AE, Kumar AJ.** Isotopic and angiographic determination of cerebral blood flow. A correlation in patients with cerebral death. *Acta Radiol [Suppl] (Stockh)* 1975; 347:119-129.
70. **Yatim A, Mercatello A, Coronel B, Bret M, Colpart JJ, Moskovtchenko JF, Peyrin JO.** 99mTc-HMPAO cerebral scintigraphy in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 1991; 23:2491.

71. **Costa DC, Motteux IM, McCready AC.** Diagnosis of brain death with technetium 99m hexamethylpropylen amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1991; 18:503-506.
72. **Wieler H, Marohl K, Kaiser KP, et al.** Tc-99m HMPAO cerebral scintigraphy: a reliable, non-invasive method for determination of brain death. *Clin Nucl Med* 1993; 18:104-109.
73. **Baldy-Moulinier M, Frèrebeau P.** Cerebral blood flow in cases of coma following head injury. En: Brock M, Fieschi C, Ingvar D, Lassen NA, Schuermann K (eds.) *Cerebral Blood Flow: Clinical and Experimental Results*. New York: Springer-Verlag, 1969:216-218.
74. **Lazhortes Y, Bes A, In Gros C.** Les critères circulatoires et biologiques de la mort du cerveau. *Neurochirurgie* 1972; 18:9-48.
75. **Zwetnow NN.** Multifokala intracerebrala injektioner av ädelgasisotop-en ny klinisk metod för fastställande av hjärndöd. *Nordisk Med* 1971; 85:675-676.
76. **Steinwall O.** Extracranial monitoring of intravenously given <sup>75</sup>Se selenomethionine in the diagnosis of brain death. *Acta Neurol Scand [Suppl]* 1972; 51:497.
77. **Hoyer S, Wawersik J.** Untersuchungen der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels beim Decerebrationsyndrom. *Legenbecks Arch Chir* 1968; 322:602-605.
78. **Shalit MN, Beller AJ, Feinsod M, Drapkin AJ, Cotev S.** The blood flow and oxygen consumption of the dying brain. *Neurology* 1970; 20:740-748.
79. **Lepetit JM, Pefferkorn JP, Dany A.** Echographie pulsatile et perte irreversible des fonctions cérébrales. *Ann Anesth Franc* 1974; 15:101-108.
80. **Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H.** Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-774.

81. **Aaslid R, Lundar T, Lindegaard KF, et al.** Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings. En: Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO, et al. (eds.) *Intracranial Pressure VI*, Berlin: Springer-Verlag, 1986:226-229.
82. **Kirkham FJ, Levin SD, Padayachee TS, Kyme HC.** Transcranial pulsed doppler ultrasound findings in brain stem death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1504-1513.
83. **Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J.** Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1988; 68:745-751.
84. **Bode H, Sauer M, Pringsheim W.** Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography. *Arch Dis Child* 1988; 63:1474-1478.
85. **Verhagen ITHJ, Zeilstra DJ, Mooij JJA.** The use of transcranial doppler ultrasound monitoring in the determination of brain death. En: Frowein RA, Brock M, Klingner M (eds.) *Advances in Neurosurgery*, vol. 17, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:295-298.
86. **Ries F, Moskoop D.** Nicht invasive Bestimmung des zerebralen Kreislaufstillstandes mit der transcraniellen Doppler-sonographie. En: Widder B (ed.) *Transkranielle Doppler-sonographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1987.
87. **Lobstein A, Tempe JD, Payeur G.** La fluoroscopie rétinienne dans le diagnostic de la mort cérébrale. *Doc Ophthalmol* 1969; 26:349-358.
88. **Despland PA, DeCrousaz G.** L'apport de l'ultrasonographie Doppler au diagnostic de la mort cérébrale. *Schweiz Med Wochenschr* 1974; 104:1454-1459.
89. **Trojaborg W, Jorgensen EO.** Evoked cortical potentials in patients with "isoelectric" EEGs. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 35:301-309.
90. **Starr A.** Brain-stem responses in brain death. *Brain* 1976; 99:543-545.
91. **Esperson JO, Petersen OF.** Computerized tomography in patients with head injuries. Assessment of outcome based upon initial clinical findings and initial CT scans. *Acta Neurochir (Wien)* 1982; 65:81-91.

92. **Arnold H, Kühne D, Rohr W, Heller M.** Contrast bolus technique with rapid CT scanning. A reliable diagnostic tool for the determination of brain death. *Neuroradiology* 1981; 22:129-132.
93. **Gomes AS, Hallinan JM.** Intravenous digital subtraction angiography in the diagnosis of brain death. *AJNR* 1983; 4:21-24.
94. **Planitzer J, Zschenderlein R, Schulze HA, Lehmann R.** Computer tomography studies in irreversible cerebral function loss (brain death). *Psychiatr Neurol Med Psychol Leipz* 1985; 37:509-517.
95. **Jones KM, Barnes PD.** MR diagnosis of brain death. *AJNR* 1992; 13:65-66.
96. **Ishige N, Laschi F, Pogliani L.** Brain death in moderately rat brains by in vivo P<sup>31</sup> NMR spectroscopy. *In Vivo* 1989; 3:263-266.
97. **Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J.** Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991; 22:159-166.
98. **Kato T, Tokumaru A, O'uchi T, Mikami I, Umeda M, Nose K, Eguchi T, Hasegawa M, Okuyama K.** Assessment of brain death in children by means of P-31 MR spectroscopy: preliminary note. *Radiology* 1991; 179:95-99.
99. **Terk MR, Gober JR, DeGiorgio C, Wu P, Colletti PM.** Brain death in the neonate: assessment with P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 182:582-583.
100. **Ouaknine GE.** Cardiac and metabolic alteration in brain death: discussion panel. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues.* *Ann NY Acad Sci* 1978;315:252-256.
101. **Black's Law Dictionary**, 4th Ed. St. Paul: West Publishing, 1968: p. 488.
102. **Code of Laws:** Who is considered as dead although yet living? *Yoseh Death*, 370:1.
103. **Génesis**, 2:7.

104. **Veith FJ, Fein JM, Tendler MD, Veathch RM, Kleiman MA, Kalkines G.** Brain death II. A status report of legal considerations. *JAMA* 1971; 238:1744-1748.
105. **Task Force for the Determination of Brain Death in Children.** Guidelines for the determination of brain death in children. *Arch Neurol* 1987; 44:587-588.
106. **Darby JM, Yonas H, Gur D, Latchaw RE.** Xenon-enhanced computed tomography in brain death. *Arch Neurol* 1987; 44:551-554.
107. **Ashwal S, Schneider S, Thompson J.** Xenon computed tomography measuring cerebral blood flow in the determination of brain death in children. *Ann Neurol* 1989; 25:539-546.
108. **Pistoia F, Johnson DW, Darby JM, Horton JA, Applegate LJ, Yonas H.** The role of Xenon CT measurements of cerebral blood flow in the clinical determination of brain death. *AJNR* 1991; 12:97-103.
109. **McMenamin JB, Volpe JJ.** Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death. *Ann Neurol* 1983; 14:302-307.
110. **Ad Hoc Committee on Brain Death, The Children's Hospital, Boston.** Determination of brain death. *J Pediatr* 1987; 110:15-19.
111. **Bennett DR, Nord NM, Roberts TS, Mayor H.** Prolonged "survival" with flat EEG following cardiac arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 30:94.
112. **Bricolo A, Benati A, Mazzo C, Bricolo AP.** Prolonged isoelectric EEG in a case of post-traumatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31:174.
113. **Brierley JB, Adams JH, Graham DI, Simpson JA.** Neocortical death after cardiac arrest. *Lancet* 1971; II:560-565.
114. **Ingvar D, Brun A.** Das komplette apalische syndrom. *Arch Psychiat* 1972; 215:219-239.

115. **Ingvar D, Brun A, Johansson L, Samuelson SM.** Survival after severe cerebral anoxia with destruction of the cerebral cortex: the apallic syndrome. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues.* *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:184-214.
116. **Biniek R, Ferbert A, Rimpel J, Paepke U, Berns TH, Schuchardt V, Heltmann R.** The complete apallic syndrome - a case report. *Intensive Care Med* 1989; 15:212-215.
117. **García-Albea E.** Muerte cerebral. *Arch Neurobiol* 1981; 44:289-304.
118. **Pearson JJ, Korein J, Harris JH, Wichter M, Braunstein P.** Brain death: II. Neuropathological correlation with the radioisotopic bolus technique for evaluation of critical deficit of cerebral blood flow. *Ann Neurol* 1977; 2:206-210.
119. **Pollack NA, Kellaway P.** Cortical death with preservation of brain stem functions, correlation of clinical, electrophysiologic, CT-scan findings in 3 infants and two adults with prolonged survival. *Trans Neurol Assoc* 1978; 103:36-38.
120. **Jennet B, Plum F.** Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1:734-737.
121. **Ingvar DH, Gadea Ciria M.** Assessment of severe damage to the brain by multiregional measurements of cerebral blood flow. En: *Outcome of Severe Damage to the Central Nervous System.* Amsterdam: Elsevier, 1975:97-120.
122. **Moseley JI, Molinari GF, Walker AE.** Respirator brain: report of a survey and review of current concepts. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:61-64.
123. **Norenberg MD, Gregorios JB.** Central nervous system manifestations of systemic disease. En: Davis RL, Robertson DM (eds.) *Textbook of Neuropathology.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1985:403-467.
124. **Graham DI.** Hypoxia and vascular disorders. En: Hume Adams J, Duchon LW (eds.) *Greenfield's Neuropathology*, 5th. Ed. London: Edward Arnold, 1992:153-268.

125. **Walker AE.** Pathology of brain death. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues.* *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:272-280.
126. **Kimura J, Gerber HW, McCormick WF.** The isoelectric electroencephalogram. Significance in establishing death in patients maintained on mechanical respirators. *Arch Intern Med* 1968; 121:511-517.
127. **Adams H.** The respirator brain. *Arch Neurol* 1976; 33:589-590.
128. **Johnson J.** Multivariate analysis. London: Prentice-Hall, 1991.
129. **Peña D.** Estadística: Modelos y métodos II. Madrid: Alianza Universidad, 1989.
130. **Everitt BS.** *The analysis of contingency tables.* London: Chapman & Hall, 1977.
131. **Walker AE.** Epidemiology of cerebral death. En: Walker AE (ed.) *Cerebral death.* 2nd Ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1981:9-16.
132. **Plum F, Posner JB.** Diagnosis of stupor and coma. 2nd. Ed. Philadelphia: F.A. Davis, 1972.
133. **Brierley JB, Graham DI.** Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. En: Adam JH, Corsellis JAN, Duchen LW (eds.) *Greenfield's Neuropathology.* 4th. Ed. New York: John Wiley, 1984:125-207.
134. **Gorelick PB, Kelly MA.** Neurological complications of cardiac arrest. En: Goetz CG, Tanner CM, Aminoff MJ (eds.) *Handbook of Clinical Neurology.* Revised series, Vol. 19 (63), Systemic Diseases, part I. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1993:205-228.
135. **Romanul FCA, Abramowicz A.** Changes in brain and pial vessels in arterial borderzones: a study of 13 cases. *Arch Neurol* 1964; 11:40-65.
136. **The Multi-Society Task Force on PVS.** Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330:1499-1508.

137. **Braakman R, Jennet WB, Minderhoud JM.** Prognosis of the posttraumatic vegetative state. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 95:49-52.
138. **Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, et al.** Vegetative state after closed-head injury. A Traumatic Coma Data Bank Report. *Arch Neurol* 1991; 48:580-585.
139. **Sazbon L, Grosswasser Z.** Outcome in 134 patients with prolonged posttraumatic unawareness: part 1: parameters determining late recovery of consciousness. *J Neurosurg* 1990; 72:75-80.
140. **Sazbon L, Zagreba F, Ronen J, Solzi P, Costeff H.** Course and outcome of patients in vegetative state of nontraumatic aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:407-409.
141. **Dougherty JH, Rawlinson DG, Levy DE, Plum F.** Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981; 31:991-997.
142. **Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW.** The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990; 40:1843-1848.
143. **Kinney HC, Korein J, Panigrahi A, Dikkes P, Goode R.** Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330:1469-1475.
144. **Maiese K, Caronna JJ.** Coma after cardiac arrest: clinical features, prognosis and management. En: Ropper AH, Kennedy SF (eds.) *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Rockville: Aspen Publishers, 1988:233-245.
145. **Tippin J, Adams HP, Smoker WRK.** Early computed tomographic abnormalities following profound cerebral hypoxia. *Arch Neurol* 1984; 41:1098-1100.
146. **Mutoh K, Nakagawa Y, Hojo H.** CT appearance of children in a persistent vegetative state. *Brain Dev* 1987; 9:605-609.
147. **Levy DE, Sidtis JJ, Rottenberg DA, et al.** Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 1987; 22:673-682.

148. **Ingvar DH.** Cerebral blood flow and metabolism in complete apallic syndromes, in states of severe dementia, and in akinetic mutism. *Acta Neurol Scand* 1973; 49:233-244.
149. **Oder W, Goldenberg G, Podreka I, Deecke L.** HM-PAO-SPECT in persistent vegetative state after head injury: prognostic indicator of the likelihood of recovery? *Intensive Care Med* 1991; 17:149-153.
150. **Agardh CD, Rosen I, Ryding E.** Persistent vegetative state with high cerebral blood flow following profound hypoglycemia. *Ann Neurol* 1983; 14:482-486.
151. **Schiale HP, Bottger IG, Grotemeyer KH, et al.** Determination of cerebral perfusion by means of planar brain scintigraphy and 99m Tc-HMPAO in brain death, persistent vegetative state, and severe coma. *Intensive Care Med* 1992; 18:76-81.
152. **De la Riva A, Gonzalez FM, Llamas-Elvira JM, et al.** Diagnosis of brain death: superiority of perfusion studies with 99m Tc-HMPAO over conventional radionuclide cerebral angiography. *Br J Radiol* 1992; 65:289-294.
153. **Larar GN, Nagel JS.** Technitium-99m-HMPAO cerebral perfusion scintigraphy: considerations for timely brain death declaration. *J Nucl Med* 1992; 33:2209-2213.
154. **Osborn AG.** *Diagnostic Neuroradiology.* St. Louis: Mosby-Year Book, 1994:199-247.
155. **Graves VB, Partington CR.** Imaging evaluation of acute neurologic disease. En: Goodman LR, Putman CE (eds.) *Critical Care Imaging.* 3rd. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992:391-409.
156. **Osborn AG.** Secondary effects of intracranial trauma. *Neuroimaging Clin North Am* 1991; 1:461-474.
157. **Colombo N.** Cerebral trauma. *Riv Neuroradiol* 1990; 3:143-152.
158. **Kim Han B, Towbin RB, De Courten-Myers G, McLaurin RL, Ball WS.** Reversal sign on CT: effect of anoxic/ischemic cerebral injury in children. *AJNR* 1989; 10:1191-1198.

159. **Bird CR, Drayer BP, Gilles FH.** Pathophysiology of "reverse" edema in global cerebral ischemia. *AJNR* 1989; 10:95-98.
160. **Vergote G, Vandeperre H, De Man R.** The reversal sign. *Neuroradiology* 1992; 34:215-216.
161. **Harwood-Nash DC.** Abuse to the pediatric central nervous system. *AJNR* 1992; 13:569-575.
162. **Miura T, Mitomo M, Kawai R, et al.** CT of the brain in acute carbon monoxide intoxication: characteristic features and prognosis. *AJNR* 1985; 6:739
163. **Aldrich EF, Eisenberg HM, Saydjari C, et al.** Diffuse brain swelling: severely head-injured children. *J Neurosurg* 1992; 76:450-454.
164. **Lobato RD, Sarabia R, Cordobes F, Rivas JJ, Adrados A, Cabrera A, Gomez P, Madera A, Lamas E.** Posttraumatic cerebral hemispheric swelling. Analysis of 55 cases studied with computerized tomography. *J Neurosurg* 1988; 68:417-423.
165. **Myers RE.** Experimental models of perinatal brain damage: relevance to human pathology. En: Gluck L (ed.) *Intrauterine Asphyxia and the Developing Brain*. Chicago: Year-Book, 1977:37-97.
166. **Shewmon DA, Fine M, Masdeu JC, Palacios E.** Postischemic hypervascularity of infancy: a stage in the evolution of ischemic brain damage with characteristic CT scan. *Ann Neurol* 1981; 9:258-365.
167. **Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG.** Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJNR* 1983; 4:1043-1048.
168. **Bastianello S, Pierallini A, Colonnese C, et al.** Hyperdense middle cerebral artery sign. *Neuroradiology* 1991; 33:207-211.
169. **Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, et al.** Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992; 23:317-324.
170. **Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al.** Thrombus localization with emergency cerebral CT. *AJNR* 1992; 13:257-263.

171. **Lanksch W, Grumme Th, Kazner E.** *Computed tomography in head injuries.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1979.
172. **Roberson FC, Kishore PRS, Miller JD, Lipper MH, Becker DP.** The value of serial computerized tomography in the management of severe head injury. *Surg Neurol* 1979; 12:161-167.
173. **Espersen JO, Petersen OF.** Computerized tomography (CT) in patients with head injuries. Relation between CT scans and clinical findings in 96 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1981; 56:201-217.
174. **Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, de la Fuente M, Montero A, Barcena A, Perez C, Cabrera A, Lamas E.** Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. *J Neurosurg* 1983; 59:762-774.
175. **Lobato RD.** Post-traumatic brain swelling. En: Symon L, Calliauw L, Cohadon F, et al. (eds.) *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, vol. 20. Wien: Springer-Verlag, 1993:3-38.
176. **Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Bruce D, Doinskas C, Obrist W, Kuhl D.** Computed tomography of paediatric head trauma: acute general cerebral swelling. *Radiology* 1978; 126:403-408.
177. **Bruce DA, Raphaely RC, Goldberg AI, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Schut L, Kuhl DE.** Pathophysiology, treatment, and outcome following head injury in children. *Child's Brain* 1979; 5:174-191.
178. **Bruce DA, Alavi A, Bilaniuk L, Dolinskas C, Obrist W, Uzzell B.** Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of "malignant brain oedema". *J Neurosurg* 1981; 54:170-178.
179. **Berger MS, Pitts LH, Lovely M, Edwards MSB, Bartkowski HM.** Outcome from severe head injury in children and adolescents. *J Neurosurg* 1985; 62:194-199.
180. **Cordobes F, Lobato RD, Rivas JJ, Portillo JM, Sarabia R, Muñoz MJ.** Post-traumatic diffuse brain swelling: isolated or associated with cerebral axonal injury. *Childs Nerv Syst* 1987; 3:235-238.
181. **Adams JH, Doyle D, Ford I, Graham DI, McGee M, McLelland DR.** Brain damage in fatal non-missile head injury in relation to age and type of injury. *Scot Med J* 1989; 34:399-401.

182. **Yoshino E, Yamaki T, Higushi T, Horikawa Y, Hirakawa K.** Acute brain edema in fatal head injury: analysis by dynamic CT scanning. *J Neurosurg* 1985; 63:830-839.
183. **Jamieson KG, Yelland JDN.** Surgically treated traumatic subdural haematomas. *J Neurosurg* 1972; 37:137-149.
184. **Shigemori M, Syojima K, Nakayama K, Kojima T, Ugala T, Wanatabe M, Kuramoto S.** The outcome from acute subdural hematoma following decompressive hemicraniectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 1980; 54:61-69.
185. **Lobato RD, Rivas JJ, Cordobes F, Alted E, Perez C, Sarabia R, Cabrera A, Diez I, Gomez P, Lamas E.** Acute epidural haematoma: an analysis of factors influencing the outcome of patients undergoing surgery in coma. *J Neurosurg* 1988; 68:48-57.
186. **Sarabia R, Lobato RD, Rivas JJ, Cordobes F, Rubio J, Cabrera A, Gomez P, Muñoz MJ, Madera A.** Cerebral hemisphere swelling in severe head injury patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 42:40-46.
187. **Hershkowitz N, Brian RN.** Neurotoxic effects of water soluble contrast agents on rat hippocampus. Extracellular recordings. *Invest Radiol* 1982; 17:271-275.
188. **Sage MR.** Neuroangiography. En: Skucas J (ed.) *Radiographic Contrast Agents*, 2nd. ed. Rockville: Aspen Publishers, 1989:170-188.
189. **Junck L, Marshall WH.** Neurotoxicity of radiological contrast agents. *Ann Neurol* 1983; 13:469-484.
190. **Ekholm SE.** Adverse reactions to intravascular and intrathecal contrast medium. En: Preger L (ed.) *Iatrogenic Diseases*, vol 1. Boca Raton: CRC Press, 1986:115-136.
191. **Stolberg HO, Mc Clennan BL.** Ionic versus nonionic contrast use. *Curr Probl Diagn Radiol* 1991; 20:51-88.
192. **Krantz P, Holtas S.** Postmortem computed tomography in a diving fatality. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7:132-134.

193. **Jensen ME, Lipper MH.** CT in iatrogenic cerebral air embolism. *AJNR* 1986; 7:823-827.
194. **Menkin M, Schwartzman RJ.** Cerebral air embolism. *Arch Neurol* 1977; 34:168-170.
195. **Voorhies RM, Fraser RA.** Cerebral air embolism occurring at angiography and diagnosed by computed tomography. *J Neurosurg* 1984; 60:177-178.
196. **Hwang T, Fremaux R, Sears ES, et al.** Confirmation of cerebral air embolism with computerized tomography. *Ann Neurol* 1983; 13:214-215.
197. **Durant TM, Long J, Oppenheimer MJ.** Pulmonary (venous) air embolism. *Am Heart J* 1947; 33:269-281.
198. **Kearns PJ, Haulk AA, Mc Donald TW.** Homonymous hemianopsia due to cerebral embolism from central venous catheters. *West J Med* 1984; 140:615-617.
199. **O'Quin RJ, Lakshminarayan S.** Venous air embolism. *Arch Intern Med* 1982; 142:2173-2176.
200. **Butler BD, Hills BA.** The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol* 1979; 47:537-543.
201. **Kricheff II, Pinto RS, George AE, Braunstein P, Korein J.** Angiographic findings in brain death. En: Korein J (ed.) *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues.* *Ann NY Acad Sci* 1978; 315:168-183.
202. **Hassler W, Pischel J, Gawlowski J, Grote E.** Comparison of transcranial doppler sonography and cerebral angiography for the diagnosis of cerebral circulatory arrest. En: Frowein RA, Brock M, Klingler M (eds.) *Advances in Neurosurgery*, vol 17. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:310-315.
203. **Goodman JM, Keck LL, Moore BD.** Confirmation of brain death with portable isotope angiography: a review of 204 consecutive cases. *Neurosurgery* 1985; 16:492-497.
204. **Hoch DB.** Brain death: a diagnostic dilemma [editorial]. *J Nucl Med* 1992; 33:2211-2213.

## ***IX. TABLAS***

**TABLA 1.** CRITERIOS DE MUERTE CEREBRAL.\*

	Clinica	EEG	Angiografía	Intervalo	Clinica	EEG	Angiografía
Harvard (1968)	+	+	-	24 horas	+	+	-
Minnesota (1971)	+	-	-	12 horas	+	-	-
Japón (1973)	+	+	-	6 horas	+	+	-
CSC (1977)	+	+	-	30 minutos	+	+	-
Suecia (1972)	+	+	+	25 minutos	-	-	+
Reino Unido (1976)	+	-	-	24 horas variable	+	-	-
España (1980)	+	+	-	6 horas	+	+	-

\*Tabla resumida de Korejn (1978).

**TABLA 2.** PRUEBAS COMPLEMENTARIAS MAS UTILIZADAS EN LA CONFIRMACION DE MUERTE CEREBRAL\*.

	Tiempo útil (en horas)	Hallazgos indicativos de muerte cerebral	Especificidad (%)	Uso general
<i>1. Relacionadas con potenciales eléctricos</i>				
EEG .....	+6	Silencio eléctrico	99	++++
Potenciales Evocados .....	+6	Ausencia	99	+++
<i>2. Relacionadas con el flujo sanguíneo</i>				
Angiografía radiológica .....	+6	Ausencia de flujo	99	++
Angiografía isotópica .....	+6	Cráneo "vacío"	99	+++
Ecografía Doppler .....	+1	No pulsaciones	99	++++
Oftalmoscopia (art. retiniana) .....	+1	Sludging	99	++++
TC dinámico con contraste .....	+1	No captación vasos	ND**	+++
Resonancia Magnética .....	+1	No señal de flujo	ND**	++
<i>3. Relacionadas con metabolismo cerebral</i>				
AVDO <sub>2</sub> .....	+6	< 2 vol %	ND**	++
CMRO <sub>2</sub> .....	+6	< 1 ml/gr/min	ND**	++
Lactato LCR .....	+6	> 3 mg %	99	++
<i>4. Relacionadas con la estructura cerebral</i>				
TC .....	+24	Densidad alterada	ND**	++

\*Tabla modificada de Walker, 1981.

\*\*ND = No determinado.

**TABLA 3.** DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR DIAGNOSTICOS CLINICOS.

Diagnóstico	Nº Casos (%)
<b>TCES</b> .....	75 (69,4)
– TCEC .....	62 (57,4)
Tráfico .....	52 (48,1)
Laboral .....	8 (7,4)
Agresiones .....	1 (0,9)
Suicidio .....	1 (0,9)
– TCEA .....	13 (12)
Tráfico .....	9 (8,3)
Laboral .....	1 (0,9)
Agresiones .....	2 (1,8)
Suicidio .....	1 (0,9)
<b>ACVA</b> .....	23 (21,2)
– Hematoma .....	12 (11,1)
– Infarto isquémico .....	5 (4,6)
– Infarto hemorrágico .....	2 (1,8)
– HSA .....	3 (2,7)
– HIV .....	1 (0,9)
<b>Encefalopatía por PCR</b> .....	5 (4,6)
– Cir. abdominal .....	1 (0,9)
– Mielografía .....	1 (0,9)
– Inmersión en agua dulce .....	1 (0,9)
– Cardiopatía .....	1 (0,9)
– Muerte súbita del lactante .....	1 (0,9)
<b>Miscelánea</b> .....	5 (4,6)

**Abreviaturas.-** TCES = Traumatismo craneoencefálico severo, TCEC = Traumatismo craneoencefálico cerrado, TCEA = Traumatismo craneoencefálico abierto, ACVA = Accidente cerebrovascular agudo, HSA = Hemorragia subaracnoidea, HIV = Hemorragia intraventricular, PCR = parada cardiorrespiratoria.

**TABLA 4.** HALLAZGOS TC RELACIONADOS CON EL NUMERO DE CASOS POR DIAGNOSTICO.

Hallazgos TC (Nº Casos)	Diagnóstico							
	TCEC	TCEA	Status	Encef. anóxica	ACVA	Tumor	Meningitis	Incierto
Edema cerebral difuso (28)	23	4	1					
Edema + hipo difusa (23)	11	6		5			1	
Edema hemisférico (26)	17	2			7			
Lesión axonal difusa (3)	3							
Infarto/hematoma tronco* (4)					4			
Hernia transtentorial** (11)	2†				8	1		
HSA (5)	2				3			
HIV (2)	1				1			
Lesiones múltiples (3)	3							
<u>Neumoencefalo (2)</u>		1						1

\* Excluidas las hemorragias de Duret.

\*\* Incluidas las hemorragias de Duret y excluidas las hernias secundarias a edema cerebral difuso, encefalopatía anóxica y edema hemisférico.

† No se incluyen los TCEC con edema hemisférico, edema difuso o edema + hipodensidad difusa.

**Abreviaturas.**- TCEC = Traumatismo craneoencefálico cerrado, TCEA = traumatismo craneoencefálico abierto, ACVA = Accidente cerebrovascular agudo, hipo = hipodensidad, HSA = hemorragia subaracnoidea, HIV = hemorragia intraventricular.

**TABLA 5.** RELACION COMPARATIVA DE DENSIDADES ENTRE LOS 23 PACIENTES CON HIPODENSIDAD DIFUSA CEREBRAL EN TC Y UN GRUPO CONTROL CON TC NORMAL.

Caso N°	Muerte Cerebral (UH ± ST)*	Control (UH ± ST)*
1	26.7 ± 3.8	40.0 ± 4.6
2	18.3 ± 3.7	42.5 ± 5.0
3	20.7 ± 3.2	45.2 ± 3.8
4	21.9 ± 3.3	36.8 ± 6.2
5	21.3 ± 3.7	38.2 ± 4.0
6	19.7 ± 4.4	36.0 ± 3.3
7	22.8 ± 3.9	29.4 ± 3.8
8	19.9 ± 6.3	35.7 ± 4.3
9	19.3 ± 5.1	45.1 ± 4.8
10	20.3 ± 4.0	36.4 ± 3.9
11	16.4 ± 4.8	36.3 ± 3.3
12	19.8 ± 3.9	27.4 ± 3.9
13	20.2 ± 3.7	34.5 ± 4.6
14	22.2 ± 4.5	33.8 ± 5.2
15	25.3 ± 3.4	38.3 ± 5.0
16	21.7 ± 3.8	30.0 ± 4.6
17	20.3 ± 4.8	33.5 ± 4.8
18	22.2 ± 5.2	36.2 ± 5.0
19	18.3 ± 4.5	29.3 ± 4.6
20	19.7 ± 5.3	33.2 ± 4.0
21	31.2 ± 5.5	39.7 ± 5.6
22	22.2 ± 4.7	41.3 ± 5.6
23	15.3 ± 4.9	38.3 ± 4.3

\*Unidades Housfield ± Desviación Standard

**TABLA 6.** DATOS COMPARATIVOS DE LAS ANOMALIAS EN TC EN EL TCES ENTRE LOS PACIENTES CON MUERTE CEREBRAL CLINICA Y UN GRUPO CONTROL.

	Grupo con muerte cerebral ( <i>n</i> = 69) (Nº de pacientes)	Grupo control ( <i>n</i> = 56) (Nº de pacientes)
Edema cerebral difuso	44*	19
Lesión axonal	3	13
Contusiones	3	11
HSD / HED	0	5
EH / HSD + Contusión o EH	19**	7†
Normal	0	1

\* Se incluye el grupo de edema + hipodensidad difusos

\*\* Sólo se incluye el EH

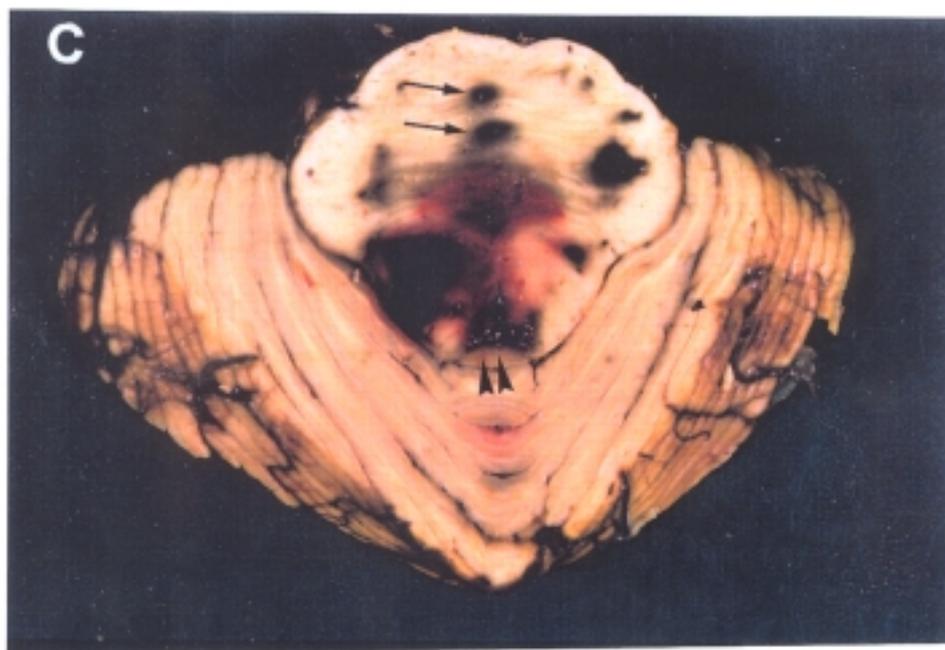
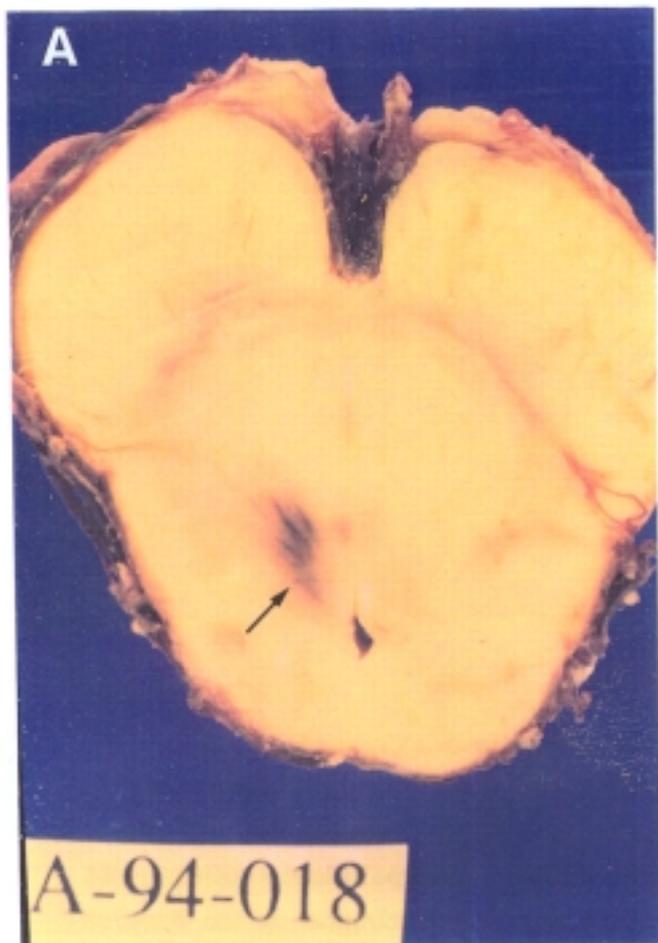
† Se incluyen el HSD + Contusión y/o EH

**Abreviaturas.-** HSD = Hematoma subdural, HED = Hematoma epidural, EH = Edema hemisférico.

## **X. FIGURAS**

**Figura 1.**

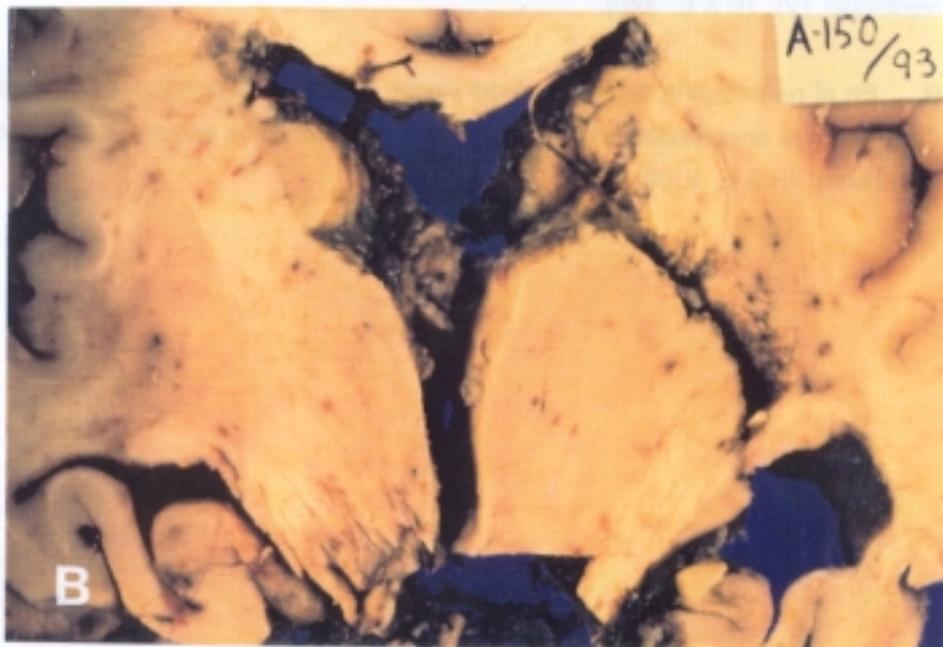
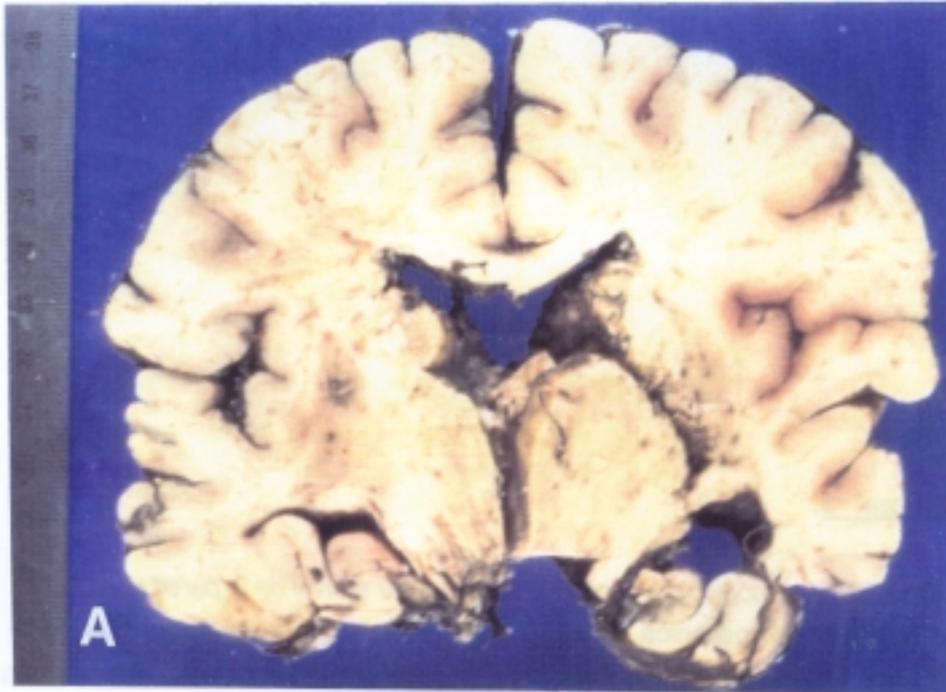
**A - C.** Cortes transversales de distintos niveles del mesencéfalo, la protuberancia y parte superior del bulbo en los que se observan las hemorragias recientes y lineales (de Duret), predominantemente en la línea media (flechas), típicas de la compresión del tronco y mesencéfalo por herniación uncal. El acueducto de Silvio muestra, además, inundación hemática en B y C (cabezas de flecha).



**Figura 2.**

*Aspecto macroscópico característico del cerebro del respirador.*

**A y B.** Cortes coronales del prosencéfalo en los que se puede observar aspecto necrótico y desaparición del septum pellucidum, así como reblandecimiento intenso con fragmentación de las estructuras mediales, como el cuerpo caloso y núcleos grises profundos, y desprendimiento del revestimiento ependimario de las paredes ventriculares. Así mismo, se observa un ensanchamiento de las circunvoluciones y disminución de amplitud de los surcos, pérdida de definición entre sustancia gris y blanca y ensanchamiento de la sustancia blanca de centros semiovais.

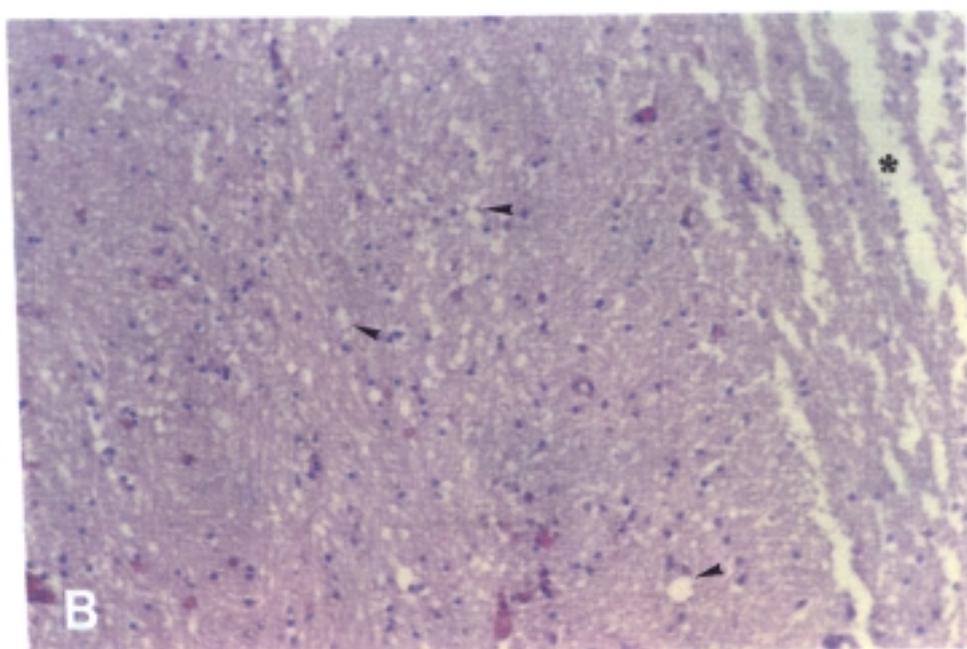
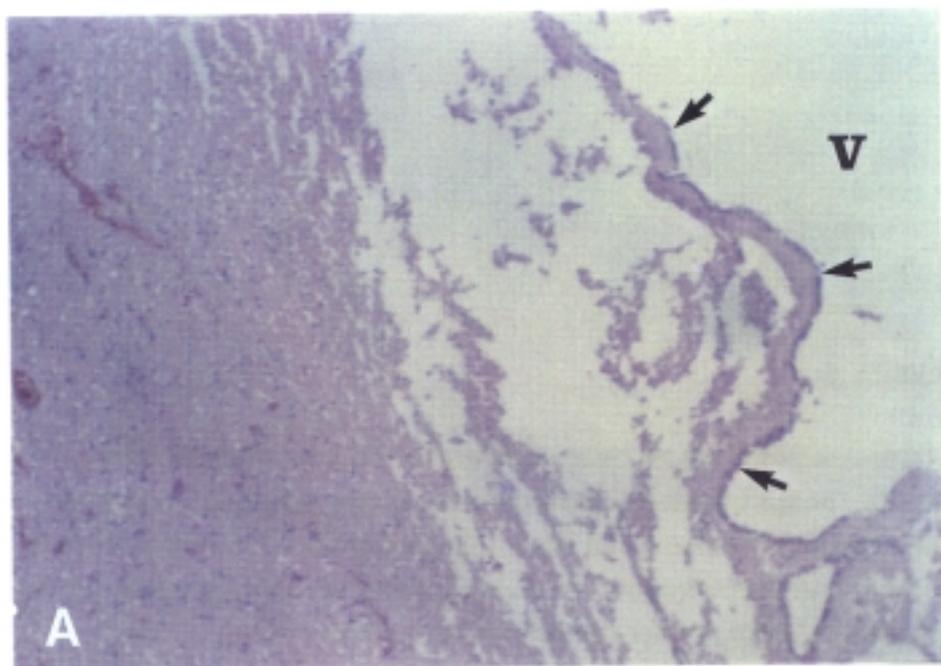


**Figura 3.**

*Aspecto microscópico del cerebro del respirador a nivel de la pared ventricular.*

**A.** Imagen microscópica a pequeño aumento de la pared ventricular en la que se observa el desprendimiento del revestimiento ependimario (flechas) hacia la luz del ventrículo (V) (H & E, x40).

**B.** En el parénquima de la pared del ventrículo existe espongirosis (cabezas de flecha). Obsérvese el desprendimiento de la pared ventricular en la esquina derecha de la imagen (asterisco) (H & E, x100).

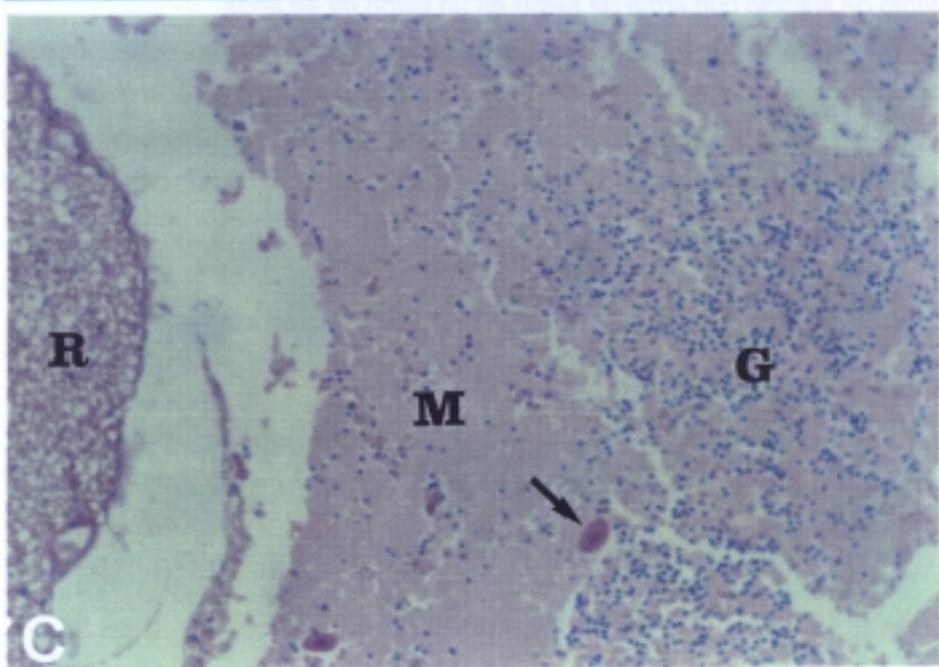
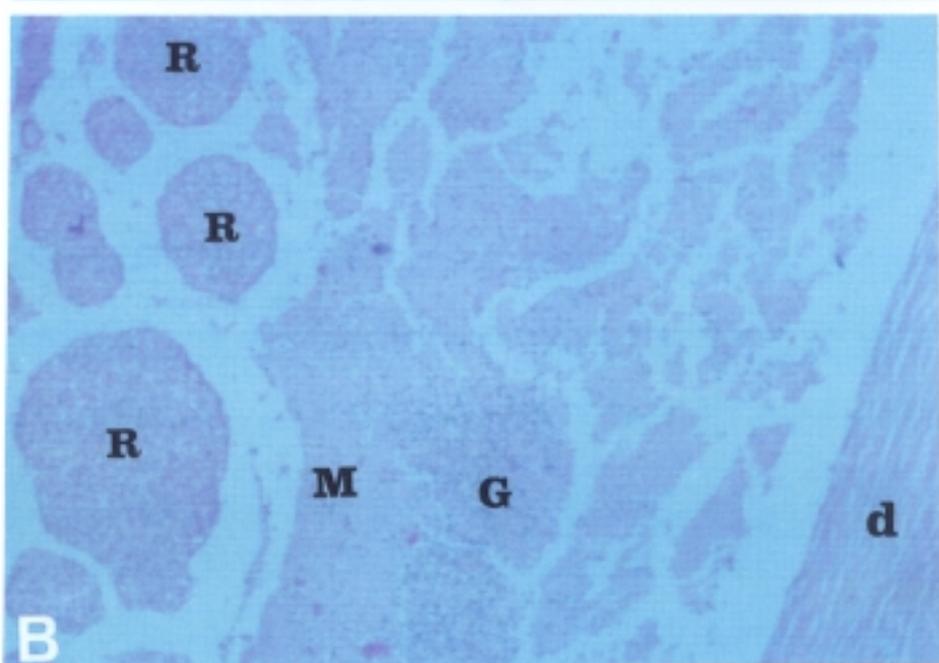
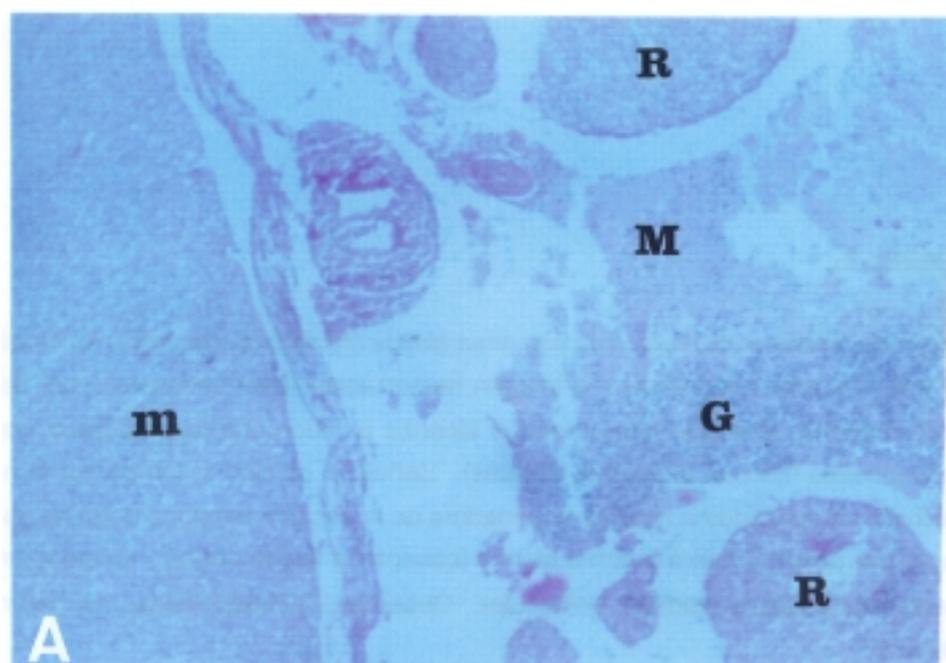


**Figura 4.**

*Aspecto microscópico del cerebro del respirador a nivel del canal medular.*

**A - C.** Imágenes microscópicas del espacio subaracnoideo medular con fragmentos de corteza cerebelosa en su interior en contacto con las raíces nerviosas (R). El reconocimiento microscópico de las capas molecular (M) y granular (G) del cerebelo identifica a los fragmentos cerebelosos desprendidos.

En A los fragmentos cerebelosos quedan interpuestos entre las raíces (R), quedando la médula espinal (m) a la izquierda de la imagen. En B se sitúan entre las raíces (R) y la duramadre (d). A mayor aumento se reconoce la arquitectura de la corteza cerebelosa y se identifica una célula de Purkinje (flecha). (H & E, x40 [A y B], x100 [C]).



**Figura 5.**

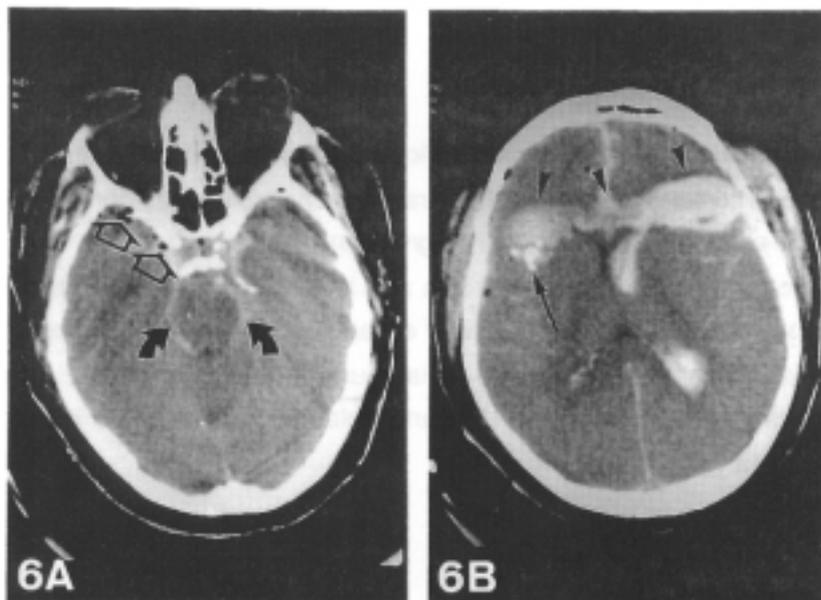
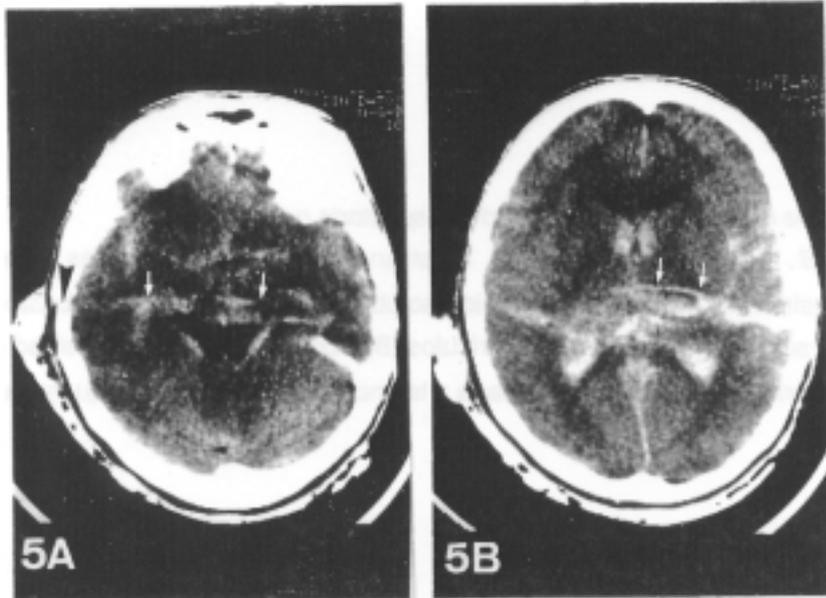
*Mujer de mediana edad agredida con arma blanca (cuchillo de carnicero) en el cráneo.*

**A y B.** TC axial mostrando una imagen hemorrágica lineal transversa que, desde el lado derecho, atraviesa línea media y alcanza el lado contralateral, seccionando el mesencéfalo (flechas pequeñas blancas). Señala el camino recorrido por la hoja del cuchillo, comenzando a nivel de una fractura de la escama temporal derecha que es el lugar por donde penetró el arma blanca (cabeza de flecha negra). Existe abundante hemorragia subaracnoidea y ventricular. Obsérvese la hipodensidad del parénquima cerebral.

**Figura 6.**

*Intento de suicidio con arma de fuego en un varón de 48 años.*

**A y B.** TC axial que muestra una banda hemorrágica transversa que interesa ambos lóbulos frontales (cabezas de flecha) (B) y produce hemorragia subaracnoidea (flechas curvas) (A) e intraventricular (B). Nótese la presencia de fragmentos del proyectil en B (flecha larga) y burbujas de aire en el espacio subaracnoideo basal en A (flechas huecas).



**Figura 7.**

*Varón de 42 años con parada cardiorrespiratoria postmielografía.*

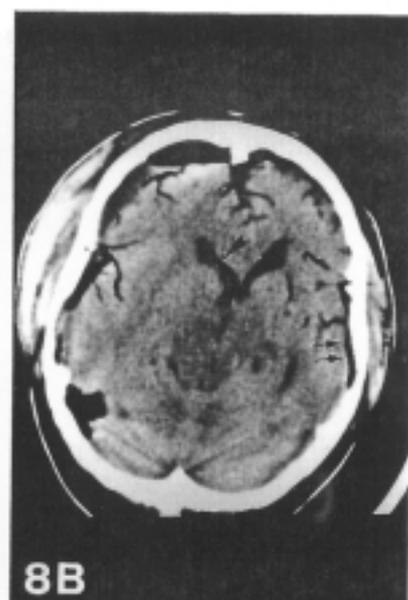
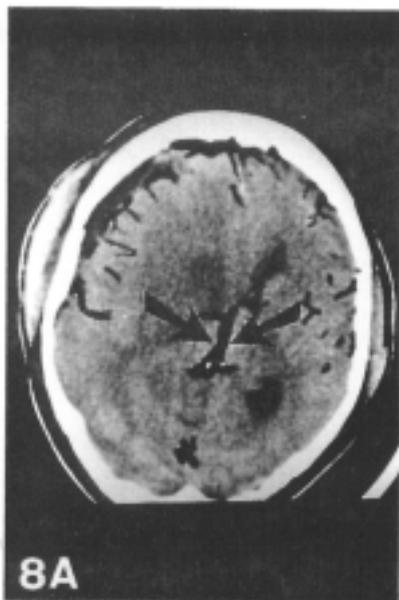
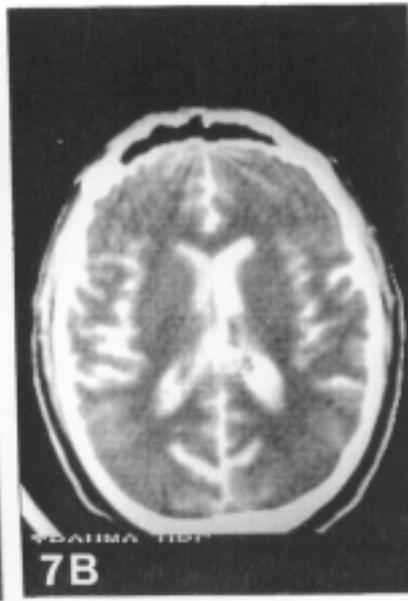
**A y B.** Estudio de TC axial mostrando todos los espacios subaracnoideos contrastados. Existe contraste hidrosoluble tanto en las cisternas basales (A), como en los surcos corticales y los ventrículos (B). Obsérvese la hipodensidad generalizada del parénquima cerebral, secundaria a la encefalopatía hipóxico-isquémica.

**Figura 8.**

*Neumoencéfalo en una mujer de 65 años intervenida de meningioma.*

**A.** TC axial con aire a nivel de estructuras venosas profundas y corticales. El aire dibuja las venas cerebrales internas (flechas gruesas).

**B.** En otro nivel de corte se aprecia aire localizado en venas septales (cabeza de flecha), así como en venas corticales y espacio subaracnoideo de la convexidad a nivel temporal (flechas cortas). No existe una apreciable alteración de densidad parenquimatosa. El aumento de partes blandas del scalp es debido a la propia craniectomía.

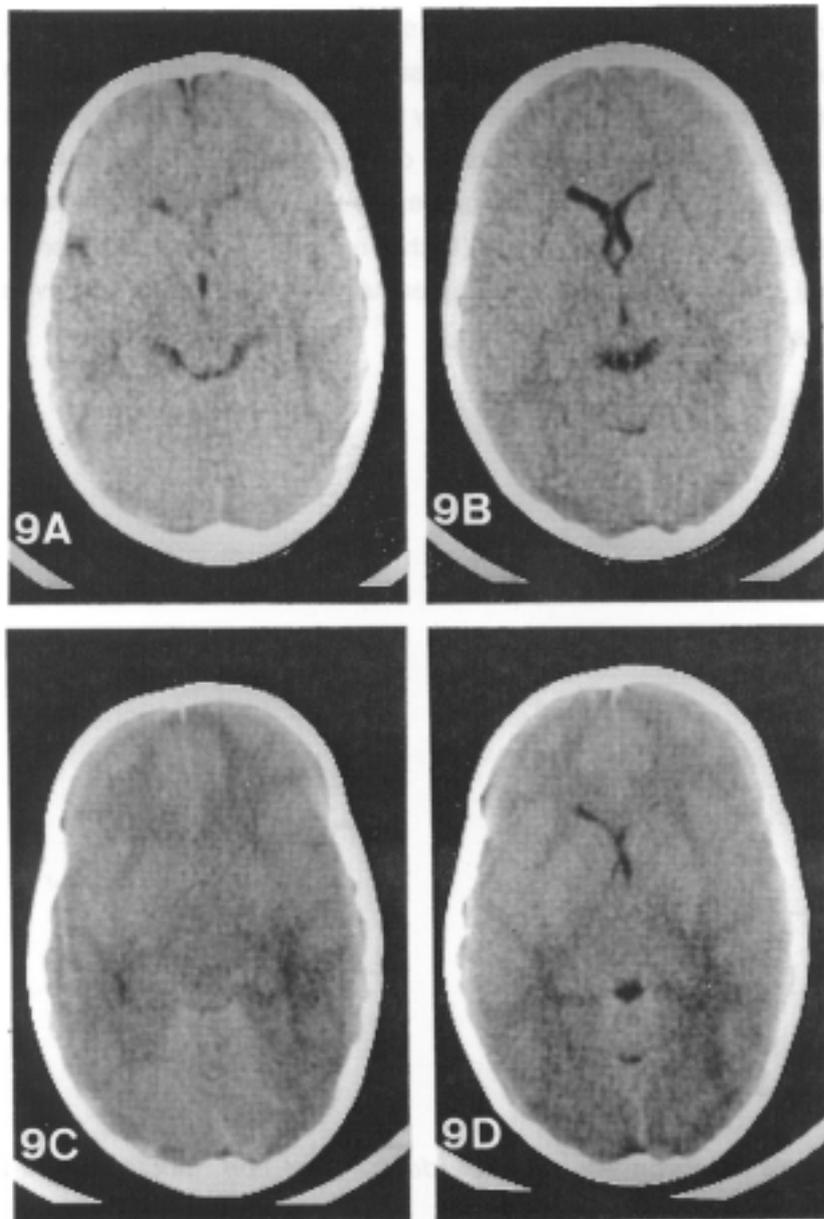


**Figura 9.**

*Edema cerebral difuso poststatus convulsivo en un niña de 5 años.*

**A y B.** Estudio de TC axial inicial en el que no se observan anomalías.

**C y D.** Estudio de TC realizado 28 horas después del anterior y con cortes en planos similares. Las cisternas basales han desaparecido, al igual que el tercer ventrículo. No se identifican surcos y el tamaño de los ventrículos laterales, a nivel de las astas frontales, ha disminuido marcadamente en comparación con B. Aunque parece existir una disminución de densidad de la sustancia blanca no se ha perdido la diferenciación entre sustancia gris y blanca, pudiendo identificarse la corteza y núcleos basales con normalidad.



**Figura 10.**

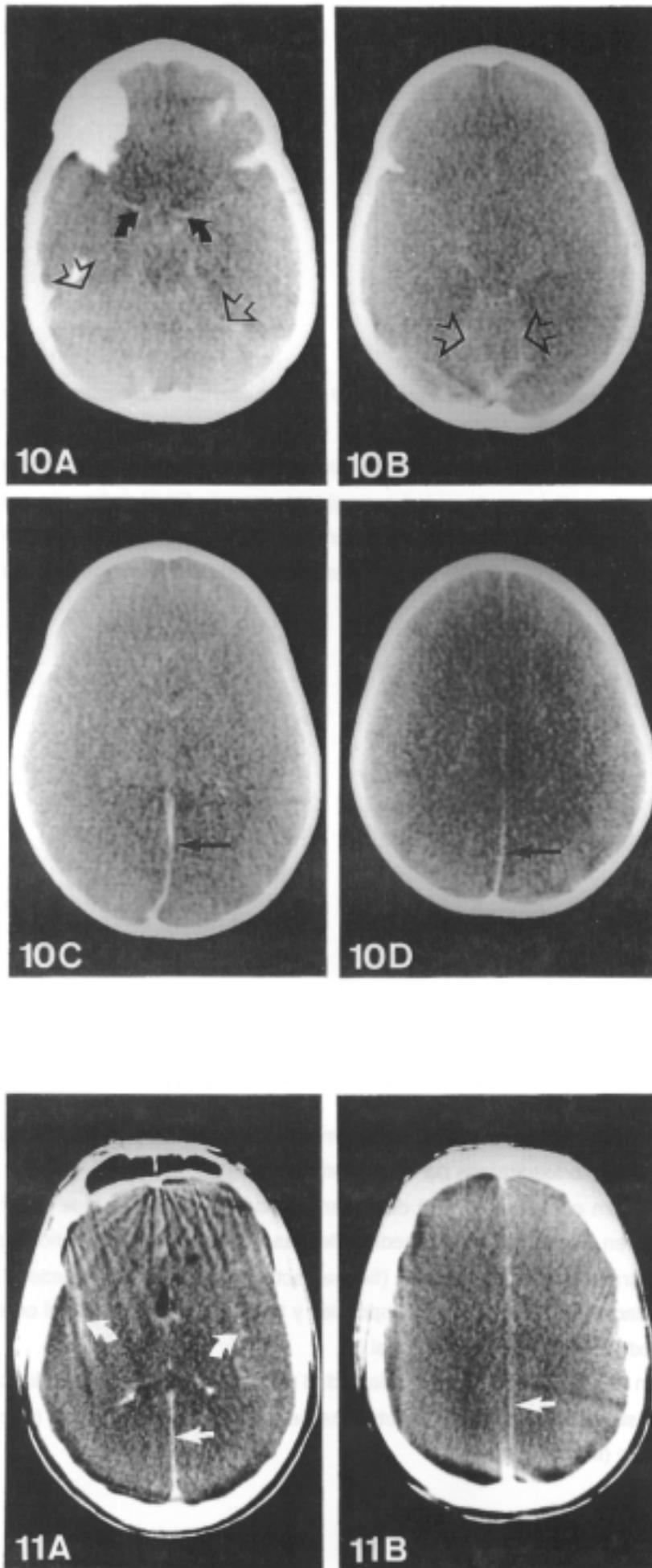
*Signo de inversión agudo en un niño de 2 años politraumatizado que sufrió una parada cardiorrespiratoria.*

**A - D.** Estudio de TC axial que muestra en todos los cortes una marcada disminución de densidad de todo el parénquima cerebral sin que se pueda identificar ninguna estructura ganglionar ni cortical, desapareciendo la diferencia de contraste entre sustancia blanca y gris. Las cisternas y ventrículos no son visibles y llama la atención la hiperdensidad aparente en los vasos del polígono de Willis en la imagen A (flechas curvas), dando la sensación de que existe una hemorragia subaracnoidea. La hoz cerebral también está hiperdensa (flechas rectas). El cerebelo presenta una densidad normal, contrastando con la del parénquima cerebral (signo de inversión) (flechas huecas).

**Figura 11.**

*Signo de inversión en un varón de 20 años con encefalopatía anóxica por ahogamiento en agua dulce.*

**A y B.** TC axial sin contraste con hipodensidad marcada del parénquima cerebral e hiperdensidad a nivel de los vasos silvianos (flechas curvas blancas) y hoz cerebral (flechas rectas blancas).



**Figura 12.**

*Signo de inversión en un varón de 19 años con un traumatismo craneal cerrado severo.*

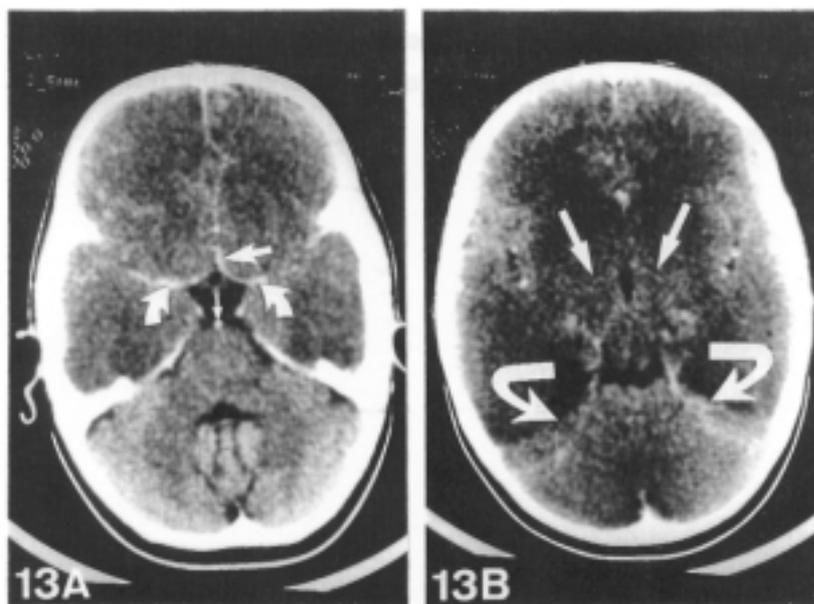
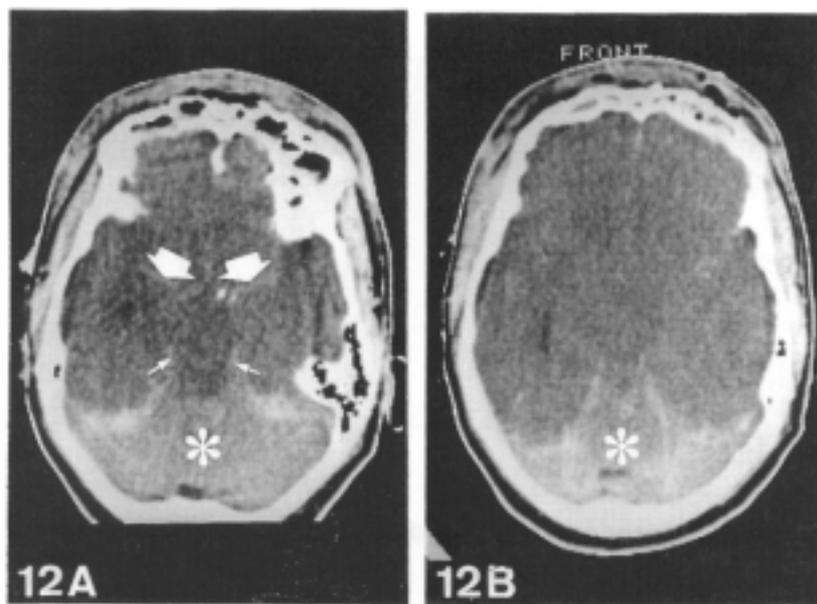
**A y B.** La TC axial sin contraste muestra una hipodensidad cerebral generalizada, siendo el cerebelo de densidad normal (asteriscos). En el corte más basal (A) no hay cisternas patentes, identificándose ambas arterias cerebrales medias hiperdensas (flechas gruesas). Obsérvese la herniación uncal transtentorial bilateral (flechas pequeñas).

**Figura 13.**

*Signo de inversión en una niña de 9 meses con encefalopatía anóxica secundaria a parada cardiorrespiratoria por cardiopatía congénita.*

**A.** TC sin contraste a nivel de cisternas basales apreciándose una hiperdensidad intensa en ambas cerebrales medias (flechas curvas), cerebral anterior izquierda (flecha recta grande) y arteria basilar (flecha recta pequeña). Obsérvese el contraste de densidades entre los lóbulos temporales y frontales hipodensos y el cerebelo y tronco que exhiben una densidad normal.

**B.** En un corte superior la hipodensidad marcada de la sustancia blanca y la corteza contrasta con la densidad prácticamente normal de los tálamos (flechas rectas) y cerebelo (flechas curvas).

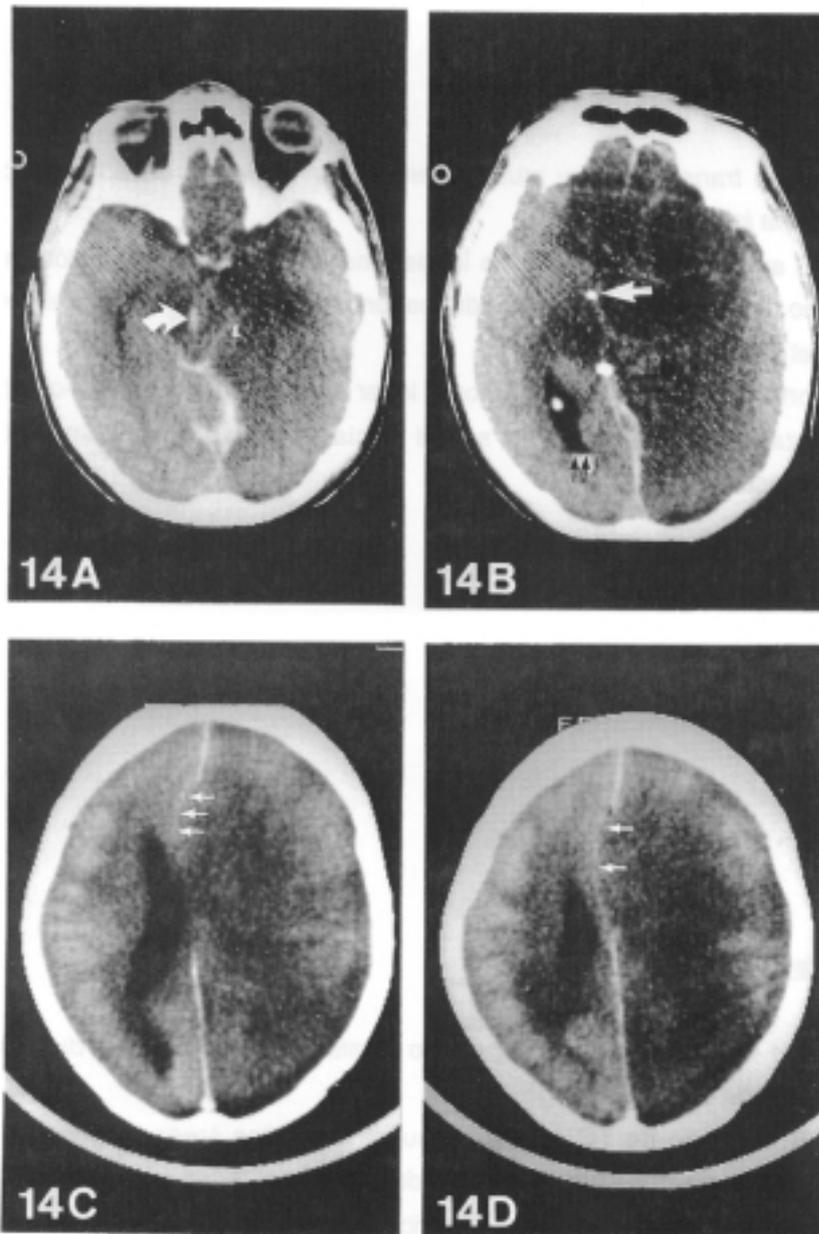


**Figura 14.**

*Edema hemisférico cerebral en dos pacientes diferentes con traumatismo craneoencefálico cerrado severo.*

**A y B.** Estudio de TC mostrando hipodensidad de todo el hemisferio cerebral izquierdo con marcado desplazamiento de la línea media hacia el lado contralateral. En la imagen A existe herniación transtentorial con hemorragia central del mesencéfalo (de Duret) (flecha curva blanca). En la imagen B la flecha recta blanca señala el extremo de un catéter Cordis intraventricular de registro de presión intracraneal desplazado hacia la derecha. Existe hemorragia intraventricular en la parte más declive del asta occipital (flechas pequeñas negras).

**C y D.** En otro paciente la TC muestra, además de la disminución de densidad hemisférica izquierda la herniación del gyrus cinguli por debajo de la hoz cerebral (flechas pequeñas blancas).



**Figura 15.**

*Herniación transtentorial y muerte cerebral en un varón de 55 años con un gran hematoma lobar.*

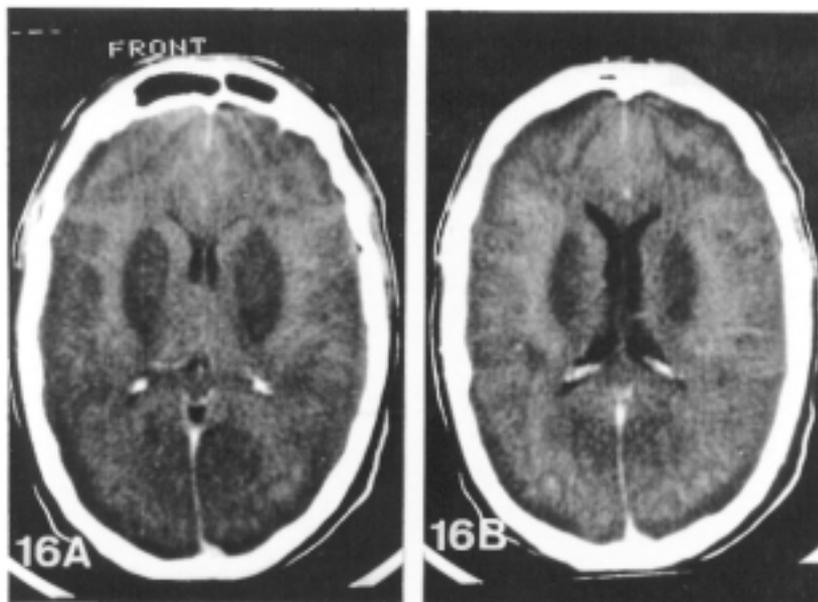
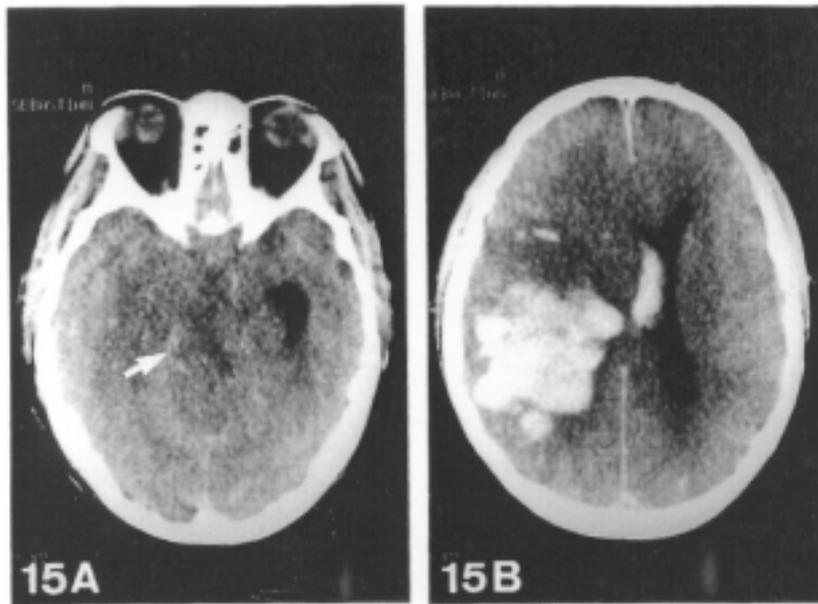
**A.** TC axial con amputación de la cisterna ambiens y deformación de su margen derecho (flecha) con compresión del pedúnculo cerebral contralateral contra el borde libre del tentorio.

**B.** Corte axial a nivel del hematoma lobar de localización parieto-occipital derecha. Desplazamiento ventricular y septal hacia la izquierda e inundación hemática intraventricular.

**Figura 16.**

*Varón de 47 años en estado vegetativo persistente por parada cardíaca secundaria a infarto agudo de miocardio.*

**A y B.** Estudio de TC axial que muestra amplias áreas hipodensas corticales y subcorticales de forma bilateral y en todo el cerebro. Además, los núcleos lenticulares aparecen hipodensos bilateral y simétricamente.



**Figura 17.**

*Angiografía isotópica cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO característica de muerte cerebral.*

**A y B.** Imágenes dinámicas de flujo en proyección anteroposterior mostrando un stop del radiotrazador a nivel de bifurcación carotídea cervical (flechas gruesas) y definitiva ausencia de flujo cerebral en el territorio de carótidas internas y en el sistema vertebrobasilar. Existe una "hiperactividad nasal" ("hot nose" sign) (flecha) en la imagen dinámica tardía (B).

**C.** Imagen estática en proyección lateral mostrando una ausencia completa de actividad cerebral.

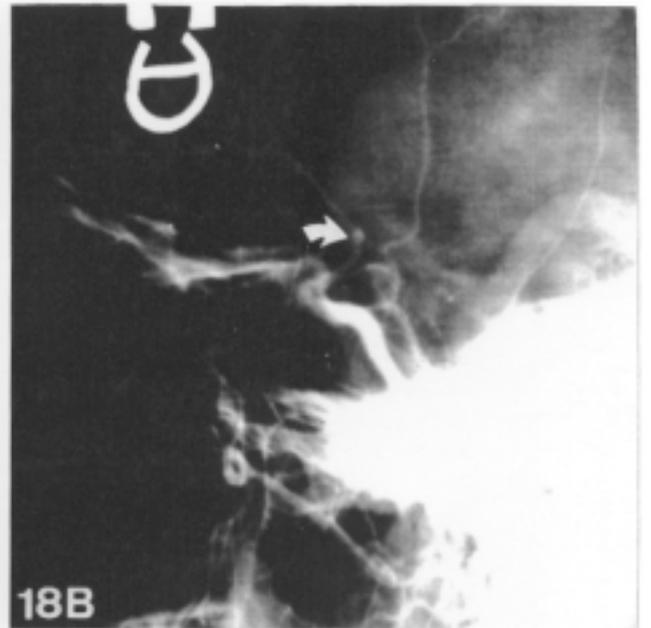
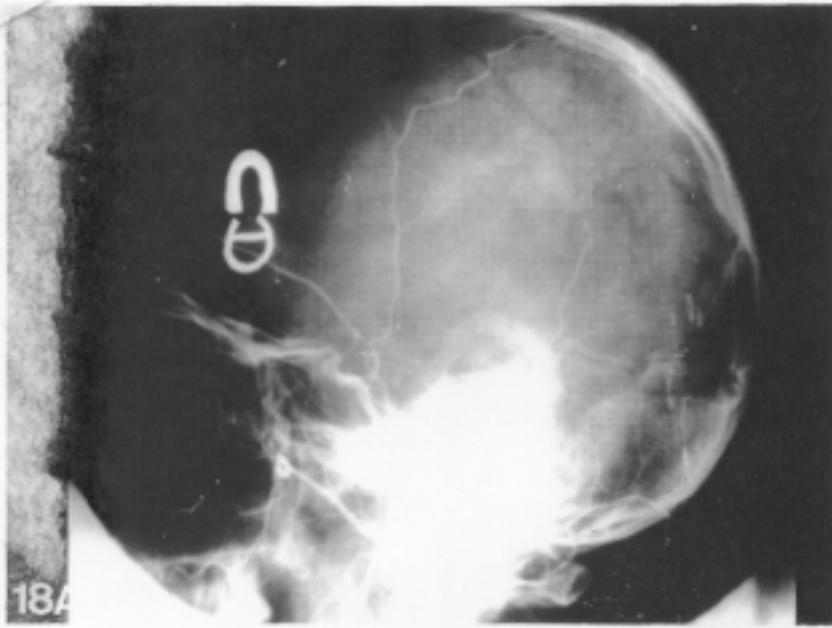


**Figura 18.**

**A y B.** Angiografía carotídea derecha con detención del contraste a nivel de la porción supraclinoidea (flecha curva). Proyección lateral de conjunto (A) y detalle ampliado (B). No existe ningún llenado de ramas intracraneales de la cerebral media o anterior, visualizándose únicamente ramas de la arteria carótida externa.

**Figura 19.**

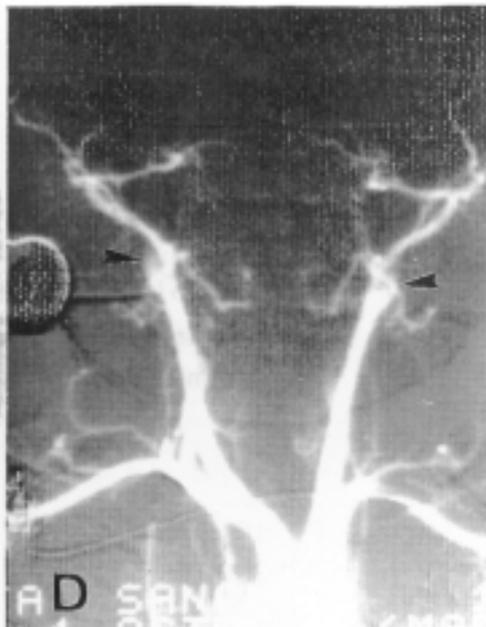
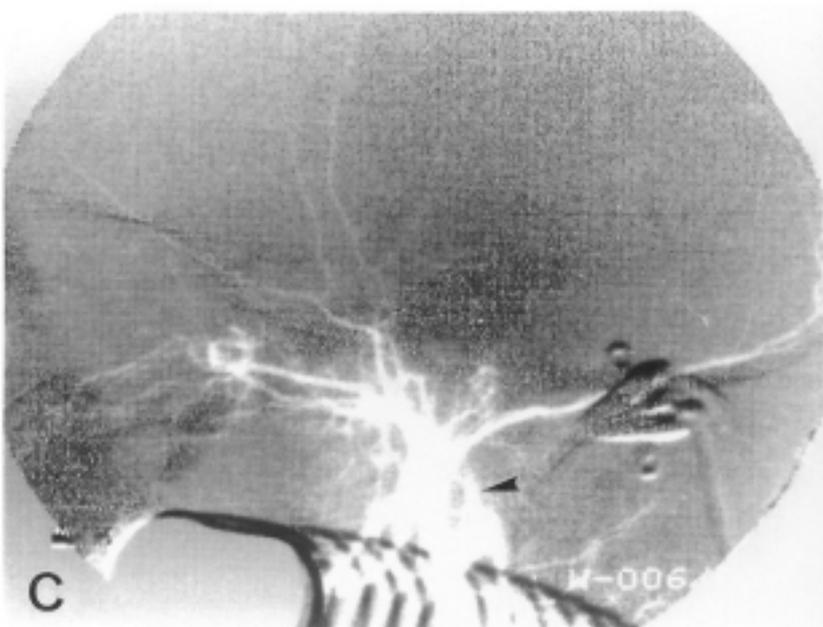
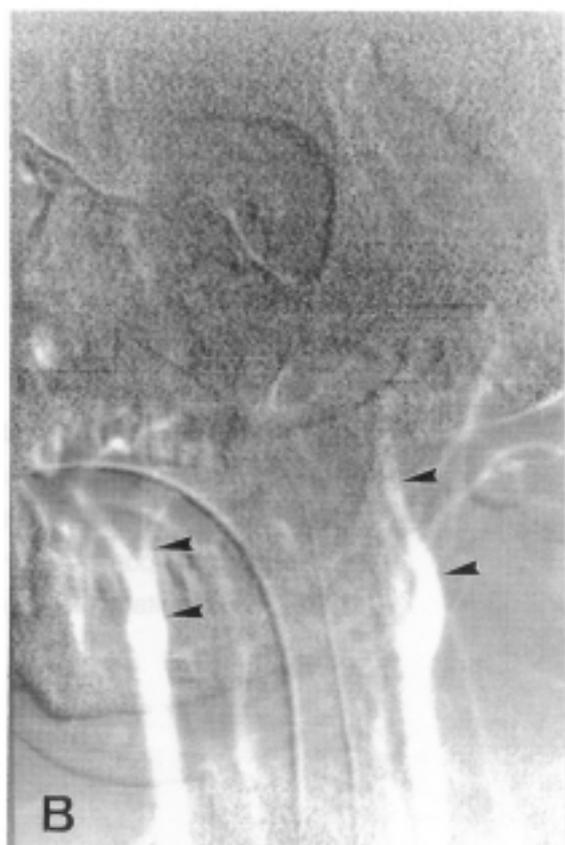
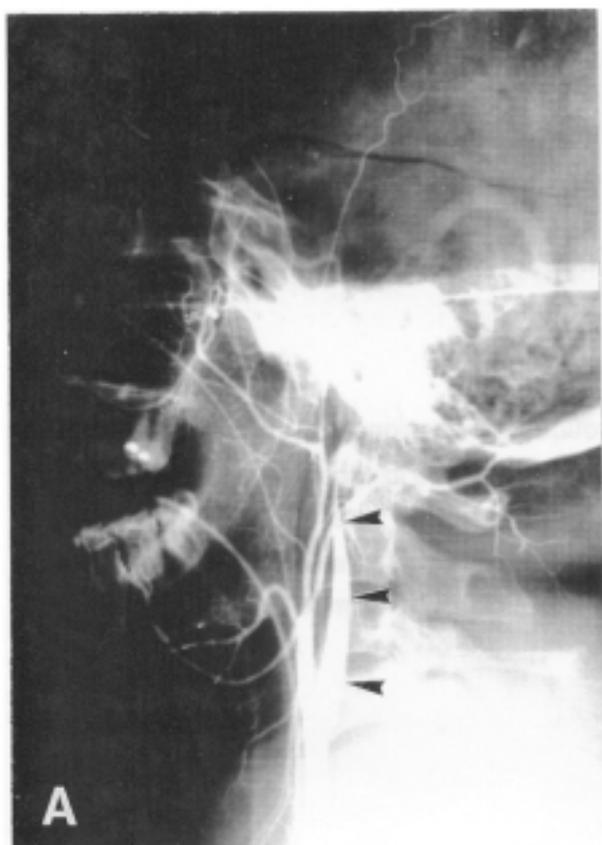
Proyección lateral de una angiografía carotídea con detención abrupta y seca del contraste en el recorrido cavernoso de la carótida interna (flecha). Obsérvese el relleno de la arteria oftálmica (flechas delgadas largas).



**Figura 20.**

**A - D.** Distintos aspectos de angiografías con detención del contraste en porción cervical de la carótida interna (cabezas de flecha) en pacientes con muerte cerebral.

Angiografía carotídea interna selectiva convencional en proyección lateral (A), proyecciones oblicua (B), lateral (C) y anteroposterior (D) de una angiografía digital arterial de troncos supraaórticos con inyección en arco aórtico.



**Figura 21.**

Proyección lateral de una angiografía carotídea convencional en un paciente con trauma craneal y criterios de muerte cerebral. En contra de lo esperado la exploración muestra un llenado de las ramas de la arteria cerebral media y anterior con estiramiento y rectificación. La porción supraclinoidea de la carótida interna se encuentra afilada. Debido a este resultado fue necesario repetir el estudio 24 horas más tarde.

**Figura 22.**

Proyección lateral de una angiografía selectiva convencional de la arteria vertebral en un caso de muerte cerebral demostrando una detención del contraste a nivel del atlas con afilamiento en su extremo distal hasta la parada completa (flecha).

