

**REAL ACADEMIA DE DOCTORES
DE ESPAÑA**

**UNA VISIÓN CLÍNICA
DEL TRONCO DEL ENCÉFALO
DESDE LA ANESTESIOLOGÍA
Y LOS CUIDADOS CRÍTICOS**

DISCURSO
PRONUNCIADO POR EL

EXCMO. SR. DR. D. FERNANDO GILSANZ RODRÍGUEZ

EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 27 DE ABRIL DE 2022

Y CONTESTACIÓN DEL

EXCMO. SR. DON JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES



**MADRID
MMXXII**

Todos los derechos reservados. Esta obra está registrada y no puede ser reproducida, total o parcialmente, ni almacenada o transmitida de manera alguna por ningún medio, ya sea electrónico, químico, óptico, de grabación o de fotocopia sin permiso previo del autor.

Imprime: Soluciones Gráficas Chile, S.L.L.
C/. Chile, 27
Tel. 91 359 57 55
28016 MADRID
info@graficaschile.es

ÍNDICE

Salutación.	5
Una Visión Clínica del Tronco del Encéfalo desde la Anestesiología y los Cuidados Críticos.	11
1. Introducción.	11
2. Anatomía del Mesencéfalo, Protuberancia, Bulbo Raquídeo. Sistema Reticular Ascendente Activador. Sistema Nervioso Central (SNA).	13
3. Exploración Neurológica durante la Anestesia General. ...	23
4. Exploración Neurológica durante la Sedación del enfermo en la Unidad de Cuidados Críticos.	35
5. Disfunción del Tronco del Encéfalo en las Unidades de Críticos.	39
6. Déficits Sensitivos o Motores con Parálisis de los Pares Craneales.	41
7. Síndromes Topográficos Clásicos del Tronco.	43
8. Anestesia Bulbar.	55
9. Síndrome de Horner complicación de la Analgesia Epidural.	59
10. Alteraciones de la Consciencia.	61
11. Neumoencefalo a Tensión.	67
12. Afectación del Sistema Nervioso Autónomo. Disautonomías.	69
13. Insuficiencia Respiratoria de Origen Neurogénico.	77

14. Muerte Encefálica. Criterios Neurológicos de Muerte.	79
15. Protocolos Médicos y Legales de Muerte Encefálica.	143
16. The World Brain Death Project.	153
17. Conocimiento en la Opinión Pública del Concepto de Muerte Encefálica.	157
18. Discusiones y Controversias respecto a la Muerte Encefálica.	161
19. Soporte Somático después de la Muerte Encefálica en la Embarazada.	169
20. Anencefalía.	173
21. Donantes de Órganos en Asistolia Controlada Tipo III de Maastricht. Donantes con Corazón no Funcionante.	177
22. Epílogo.	187
 Bibliografía.	 191
 Discurso de Contestación Excmo. Sr. Don José Antonio Rodríguez Montes.	 223

SALUTACIÓN

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Doctores de España.

Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos, Señoras y Señores:

Sean mis primeras palabras de profundo agradecimiento por el gran honor que me habéis concedido al admitir mi ingreso en esta Real Academia de Doctores de España. Constituye para mí un grato honor y siento al tiempo una indescriptible emoción por el hecho de llegar a pertenecer a esta prestigiosa institución en calidad de miembro de número. Lo que en principio puede aparentar una mera fórmula de cortesía aparece verdaderamente colmado de sinceridad, en la medida en que tal distinción supone un estímulo de primer orden para proseguir la tarea profesional emprendida hace largo tiempo.

Quiero agradecer a los Excmos. Sres. Académicos Don Emilio de Diego García, Medalla 52, Presidente de la Sección de Humanidades de la Real Academia de Doctores de España, Don Saturnino de la Plaza Pérez, Medalla 68 de la Sección de Ingeniería, Vicepresidente de la Real Academia de Doctores de España y Don José Antonio Rodríguez Montes, Medalla 114, de la Sección de Medicina, Bibliotecario de la Real Academia de Doctores de España, su generosidad y confianza al avalar mi ingreso en esta Real Academia de Doctores de España. En cuanto al Profesor Don José Antonio Rodríguez Montes, agradecerle que conteste a mi discurso de ingreso. Los que conocéis bien a los Académicos que me han avalado,

sabéis de sus enormes capacidades y entrega en las múltiples tareas en que constantemente están involucrados. Todo un honor superlativo haber tenido estas personalidades sobresalientes en sus respectivos ámbitos de investigación y docencia universitaria en mi recepción en esta Real Academia.

Debemos rendir veneración a la doctrina de nuestros maestros y profesores. Mi agradecimiento a todas las personas que han contribuido a mi desarrollo personal, desde la infancia en la familia, en el colegio y en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y a todos los que contribuyeron en mi especialización en Medicina Interna y Anestesia-Reanimación, aportando saberes, valores y experiencia: Profesores José Luis Rebollar Mesa, Profesor Vicente Gilsanz García, Profesor Juan Martínez López de Letona, Doctor Fernando Avello García, Doctor Alfonso Ascorve Domínguez, Doctor Joseph Stoddart y Profesor Gordon MacDowall.

Mi aprecio y gratitud a todos los colaboradores, compañeros y alumnos del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital Universitario la Princesa y Hospital Universitario la Paz/Cantoblanco/Carlos III por sus enseñanzas y amistad.

Antes de dar comienzo a la lectura de mi discurso quiero dedicar un tributo de admiración y afecto a mi ilustre predecesor y amigo el Profesor Don Jesús Vaquero Crespo. El brillante Profesor Jesús Vaquero Crespo, Catedrático de Neurocirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Neurocirugía de la Clínica Puerta de Hierro-Majadahonda. Fue Académico Correspondiente desde 2016 y después de Número en enero de 2019 de esta Institución. Por indisposición del Dr. Jesús Vaquero, su discurso de ingreso "*De la neurocirugía primitiva a la neurocirugía regenerativa*" fue leído por el Académico Dr. D. José Luis Álvarez Sala el día 9 de enero de 2020. El discurso de contestación lo efectuó el Dr. D. Juan José Aragón Reyes. Ambos compañeros de promoción en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Jesús Vaquero sirvió a la Universidad Pública y a la Sanidad durante más de cuarenta años. Su labor investigadora fue muy sólida, con innovaciones de relevancia, como la terapia celular en el tratamiento

de los pacientes con secuelas de daño medular y cerebral. En esta Real Academia pronunció su discurso de ingreso como Académico Correspondiente: *“Neurocirugía regenerativa en el paciente parapléjico: esperanzas y realidades”*, en el cual relató sus resultados en medicina regenerativa en los lesionados medulares. Sus artículos científicos clínicos, que reflejan su labor asistencial, expusieron una de las casuísticas neuroquirúrgicas más importantes del país, por el número de pacientes incluidos y los resultados obtenidos. La solidez de sus conocimientos histológicos y neuroquirúrgicos era tal, que realizó contribuciones originales sumamente variadas. Vaquero publicó más de 700 artículos científicos, la gran mayoría en revistas extranjeras indexadas. Fue Director de más de treinta Tesis Doctorales. Durante su actividad científica en la Clínica Puerta de Hierro y en el Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid, colaboró estrechamente con varios profesionales de otras especialidades, entre los que me encuentro. Todos los compañeros que le hemos tratado, le consideramos un hombre inteligente, brillante, honrado, generoso, trabajador intenso, conciliador y leal a las instituciones y las personas. La única diversión conocida que le apartaba de su labor asistencial y científica era la caza. Su fallecimiento inesperado fue una inmensa pérdida para la Universidad, la Academia y la Clínica Puerta de Hierro así como para todos sus compañeros.

En el plano personal quiero expresar mi gratitud a mi familia, a mis padres Vicente y Florinda por su educación en los valores del esfuerzo, la constancia, la honradez, la rectitud, y la lealtad. Pusieron los medios para que todos sus hijos, Sara, Florinda, Vicente, Fernando y Ramón pudiéramos tener una buena educación. Mis padres y mis hermanos crearon un ambiente liberal y estimulante donde estudiar, aprender, trabajar, publicar, disfrutar y no desfallecer, era muy importante. Quiero reflejar en este momento un agradecimiento más entrañable a Marisa, Ana y Pablo, y a mi nieto Teo por ser una fuente de alegría y esperanza.

Justificación

Durante una gran parte de mi actividad profesional he estado implicado en la asistencia del enfermo neurológico y neuroquirúrgico en

la Clínica Puerta de Hierro, “*Leeds General Infirmary*”, Hospital Universitario de la Princesa y Hospital Universitario La Paz. El tronco del encéfalo es una región anatómica con funciones vitales para nuestra supervivencia. La patología del tronco del encéfalo se presenta con una riqueza semiológica, lo que es un claro exponente del empirismo. El empirismo es una de las corrientes filosóficas que más han influido en la práctica médica. La realidad, según John Locke, se puede comprender a través de la observación y las experiencias.

La exploración neurológica es un claro exponente de la perfección; permite que los datos de la observación “hablen por sí mismos”. Es absolutamente imprescindible el conocimiento anatomo-fisiológico del sistema nervioso, como base fundamental para el estudio de las enfermedades, ya que con él comprenderemos la “lógica” de la sintomatología de los procesos neuropatológicos.

Durante los años finales del siglo XIX, se inicia la exploración sistemática del sistema nervioso con una mentalidad anatomoclínica, con la pretensión de describir entidades clínicas definidas y estudiar los órganos afectados en cada proceso morboso. Se comenzaron a valorar algunos síntomas nerviosos como signos de lesión anatómica concreta, de acuerdo con la tendencia localizadora.

El contenido de este discurso intenta humildemente ser un exponente de esta Real Academia de Doctores de España, una institución interdisciplinar y plural en perspectivas científicas. En este sentido, me parece que viene a colación citar unos párrafos de Carlos Fuentes (1928-2012) de su libro “En Esto Creo”: “*Nadie pierde conocimientos si los comparte. Las culturas se influyen unas a otras. Las culturas perecen en el aislamiento y florecen en la comunicación. La universidad está llamada, por su nombre mismo, a meditar entre las culturas, desafiando prejuicios, extendiendo nuestros límites, aumentando nuestra capacidad para dar y recibir y nuestra inteligencia para entender lo que nos es ajeno*”.

Con su permiso y sin más dilación, voy a exponer el tema de mi discurso de ingreso.

Referencias

- Guerra F. Historia de la Medicina. Ediciones Norma S.A. Madrid. 1985.
- Excmo. Sr. Don Jorge Rodríguez-Zapata Pérez. Las Reales Academias en España: su Regulación Jurídica y Función en la Sociedad Actual. Discurso de Ingreso y Contestación por el Excmo. Sr. Don Pedro Rocamora García-Valls en la Real Academia de Doctores de España. Madrid. 2001.
- Carlos Fuentes. En Esto Creo. Seix Barral. Biblioteca Breve. Barcelona 2002. Página 70.

UNA VISIÓN CLÍNICA DEL TRONCO DEL ENCEFALO DESDE LA ANESTESIOLOGÍA Y LOS CUIDADOS CRÍTICOS

“The challenge that neurosurgical anaesthesia presents is that only meticulous and continuous attention to technical detail and to physiological and pharmacological principles allows optimal surgical conditions”. Professor **Gordon McDowall**. 1976. (1).

1. INTRODUCCIÓN

Aunque en el año 1315, se introdujo tímidamente la disección de cadáveres en algún currículo universitario, el profesor de anatomía estaba menos preocupado de conocer el cuerpo humano por sí mismo que en situarlo en el amplio contexto de la filosofía natural y la teoría terapéutica. Según **García Barreno**, un médico universitario tenía un conocimiento que iba más allá del organismo que debería tratar; un conocimiento que se refería a unos principios indiscutibles y a una teoría basada en la lógica y la teología. El universo filosófico de **Galeno** (129-611) y **Avicena** (980-1037) fue compatible con los grandes teólogos como **Alberto Magno** (1193-1280). **Galeno**, siguiendo el pensamiento de **Platón**, consideraba el alma como el principio vital, y distinguía entre alma natural (con sede en el hígado), alma vital (en el corazón) y alma animal (en el cerebro) (2).

Pero fue desde el siglo XVII, cuando la enseñanza de la anatomía ocupó un lugar preeminente en el currículo universitario de los médicos. El sistema nervioso tiene como finalidad poner al animal

en relación con el mundo exterior, en el que vive, a la vez que consigo mismo. **José Barcia Goyanes** (1901- 2003) afirmó que el sistema nervioso de cada individuo “crea” su mundo propio, es decir su “automundo” (3-4). **André Delmas** (1910-1999) escribió que el sistema nervioso es el sistema de integración activo y personal del organismo. Por sus ramificaciones, los nervios, reciben las informaciones procedentes del mundo exterior o del medio interior, es decir, del organismo mismo, las transmite a centros que, por medio de los nervios, devuelven influjos motores al origen de toda vida animal. Los nervios establecen así, las relaciones entre la periferia y los centros nerviosos a los cuales retornan las funciones superiores de coordinación, regulación, elaboración de los mensajes que reciben o de las órdenes que envían. El conocimiento de la estructura profunda del sistema nervioso central responde a la ambición de establecer las bases morfológicas de toda actividad consciente o inconsciente del organismo. (5)

Durante el siglo XIX tuvo lugar el reconocimiento de los núcleos y tractos del tronco del encéfalo, lo que permitió que en la segunda mitad de ese siglo se realizase la descripción de los síndromes específicos del tronco.

Según **Vicente Gilsanz** (1911-1992) en ningún terreno de la Medicina existe una relación tan estrecha entre la anatomía, la fisiología y los trastornos de la función con que se expresan los procesos patológicos del sistema nervioso. (5a)

2. ANATOMIA DEL MESENCÉFALO, PROTUBERANCIA, BULBO RAQUÍDEO. SISTEMA RETICULAR ASCENDENTE ACTIVADOR. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)

El encéfalo se compone de: cerebro, cerebelo y tronco cerebral. Este último, el tronco cerebral, comprende los pedúnculos cerebrales, la protuberancia anular o puente de *Varolio* y el bulbo raquídeo. Sobre los pedúnculos cerebrales se apoya la lámina cuadrigémina o *tectum*. Recibe el nombre de mesencéfalo el conjunto formado por los dos pedúnculos cerebrales y la lámina cuadrigémina. El bulbo raquídeo está entre la medula espinal y la protuberancia. La protuberancia está entre el bulbo y el mesencefalo. El tronco cerebral es la porción caudal del cerebro que conecta el diencefalo con la medula espinal y con el cerebelo. El tronco cerebral conecta las vías sensitivas y motoras entre la medula espinal y el cerebro. En él se encuentran los núcleos de los pares craneales, el sistema reticular ascendente activador (SRAA) y los núcleos autonómicos. El tronco cerebral controla íntimamente reflejos y el ciclo sueño-vigilia. Es el responsable del control autonómico de los sistemas cardiocirculatorio, respiratorio, digestivo e inmune. La arteria basilar irriga el tronco cerebral (6).

En la evolución, desde los simios al hombre moderno, los moldes endocraneanos revelan que las regiones más antiguas del encéfalo, como el tronco del encéfalo y el cerebro medio, no aumentaron de tamaño. Como era de esperar, aquellos partes del encéfalo que están en relación con funciones cognitivas son las que más han crecido, el hipocampo relacionado con la memoria y la espasticidad, el cerebelo relacionado con la coordinación y finura de los movimientos, incluido el lenguaje, y la corteza cerebral, especialmente aquellas áreas de

asociación que posibilitan nuestras funciones superiores o intelectivas (7). Los neandertales tenían entre 1600 y 1650 centímetros cúbicos de media de masa encefálica y nosotros tenemos entre 1300 y 1350 centímetros cúbicos de media. El encéfalo alcanzó el momento crítico de su evolución y ya no le hace falta más volumen, sino desarrollar una mayor complejidad neuronal. (8)

El tronco cerebral contiene sustancia blanca y gris. La sustancia gris incluye los núcleos de los pares craneales (región anterior), el sistema reticular ascendente activador (SRAA) (región posterior), el sistema extrapiramidal y el sistema nervioso autonómico central. La sustancia gris controla los reflejos del tronco cerebral, la vigilia, los movimientos automáticos, y la homeostasis. La sustancia blanca lleva las vías sensitivas ascendentes, y las vías descendentes piramidal y extrapiramidal. (9)

Todos los pares craneales, excepto los dos primeros, tienen su origen en el tronco cerebral, y las relaciones topográficas entre sus núcleos, los sistemas propios de asociación y las grandes vías sensitivo-motoras que atraviesan el tronco cerebral, son muy íntimas. En un reducido espacio existe una gran cantidad de elementos nerviosos con gran significación funcional. Por ello las lesiones del tronco del encéfalo tienen siempre una clínica llamativa y con frecuencia presentan sintomatología bilateral. (9)

Todos los pares craneales exteriorizan sus fibras en la superficie del tronco cerebral en el mismo lado en que se encuentran sus núcleos de origen, mientras que todas las vías largas sensitivo-motoras son cruzadas y contralaterales, correspondiendo con la sensibilidad y motilidad del lado opuesto del cuerpo. Esta disposición anatómica, homolateralidad de los pares craneales y contralateralidad de las vías nerviosas largas sensitivo-motoras, determinan la clínica neurológica de los síndromes del tronco cerebral: la existencia de parálisis alternas. Las parálisis de los pares craneales son homolaterales a la lesión, y los déficits motores o sensitivos de las vías largas son contralaterales a la lesión.

Las vías sensitivas en el tronco cerebral modifican su situación respecto a la que tenían en la medula espinal. Se colocan centralmente las

fibras que proceden de los núcleos de *Goll* y de *Burdach* (fibras del cordón posterior) y en situación lateral o en la periferia las que constituyen el haz espino-talámico. Esta disposición anatómica, explica la clínica de las lesiones del tronco cerebral situadas medialmente, provocando ataxia y disminución de los componentes discriminativos de las sensibilidades. Las lesiones más periféricas debutan con pérdida de los componentes protopáticos. La termo-analgnesia en la lesiones del tronco es expresión de afectación superficial del mismo.

El núcleo del facial está situado en el límite bulbo-protuberancia. Por ello, las lesiones del mesencéfalo y protuberancia que afectan la vía piramidal, ocasionan paresia facial supranuclear, por lesión de la primera neurona motora. Las del límite bulbo-protuberancia, tienen parálisis periférica por lesión nuclear o de las fibras dentro del tronco. Las lesiones bulbares provocan hemiparesia o hemiplejia contralateral conservando normal la motilidad de la cara. (10-11)

2.1. Bulbo Raquídeo

2.1.1. Vía motoras

Las vías motoras cortico-espinales están situadas en posición ventral. Las vías cortico-espinales atraviesan la capsula interna por la rodilla y se sitúan medialmente en los pedúnculos cerebrales. Algunas cruzan la línea media para inervar los pares craneales motores del lado contrario. El resto de las vías cortico-espinales que no cruzan inervan los pares craneales V y VII. El núcleo motor del V par, trigémino, en su rama motora controla los músculos masticadores (temporal, masetero, pterigoideo externo e interno), y sólo la mitad de la inervación proviene del hemisferio contralateral. El VII par craneal, nervio facial, inerva la musculatura de la cara y el músculo cutáneo del cuello. El núcleo del facial, como todo núcleo motor, recibe inervación de la corteza cerebral, de la primera neurona motora. Esta inervación del núcleo del facial tiene unas características de enorme importancia clínica. Los músculos de la mitad superior de la cara (facial superior) reciben la inervación de ambas cortezas cerebrales, la homolateral y la contralateral, mientras la musculatura de la mitad inferior de la cara (facial inferior), solo recibe inervación de la corteza contralate-

ral. Una lesión de la vía piramidal supranuclear al facial, provoca una paresia o parálisis del facial inferior contralateral a la lesión, con escasa o nula afectación funcional de la musculatura del territorio superior. Una lesión troncular o nuclear (lesión de la segunda neurona motora) va a producir una paresia o parálisis completa que afecta a todo el territorio del facial, superior e inferior, y es homolateral al nervio lesionado. (3) (10) (12)

Los núcleos de los pares craneales están situados en la región dorsal del bulbo raquídeo.

2.1.2. Vías sensitivas

Las vías sensitivas constituyen la zona intermedia del tronco del encéfalo. Los núcleos *gracilis* y *cuneatus* que surgen de las vías sensitivas de la columna dorsal, se localizan en la columna dorsal del bulbo raquídeo. El tracto espino- talámico está en relación estrecha con las vías descendentes simpáticas.

La inervación sensitiva del V par, trigémino, es compleja. Inerva conjuntamente la piel de la cara, la conjuntiva, y la córnea, a través de sus tres ramas que tienen su origen en el ganglio de *Gasser*. Tiene dos núcleos sensitivos: uno en la protuberancia, donde finalizan las fibras del tacto y de los componentes discriminativos de las sensibilidades; otro bulbar (la raíz descendente del trigémino), donde terminan las fibras conductoras de los componentes protopáticos, dolor y temperatura. Este núcleo está situado en la porción postero-lateral del bulbo raquídeo. Esto explica que las lesiones bulbares se puedan manifestar en la clínica con una disociación siringomiélica de las sensibilidades de la hemicara homolateral.

- En el bulbo raquídeo están los núcleos de los cuatro pares craneales más inferiores IX (glossofaríngeo), X (vago), XI (accesorio), XII (hipogloso).
- El bulbo raquídeo controla la respiración, la frecuencia cardiaca, y la presión arterial. En el bulbo están los centros vitales, un grupo de neuronas situadas en el suelo del cuarto ventrículo y están involucradas en el control reflejo autonómico del corazón, pulmón y circulación. Tienen una gran trascendencia en la neu-

- rociografía infratentorial o de la fosa posterior y en la muerte encefálica. Las fibras aferentes que se originan en receptores viscerales muy especializados, como es el seno carotideo y receptores del bulbo, que responden a los cambios de la PaCO₂. También en el bulbo raquídeo están integrados la deglución, la tos y el vómito.
- El cuarto ventrículo está situado en el bulbo raquídeo, en posición dorsal. Se comunica con el tercer ventrículo por el acueducto de Silvio. (6) (12-14)

2.2. Protuberancia

Una de las características anatómicas más importante de la protuberancia son sus conexiones con los pedúnculos. El lemnisco medio es la continuación ascendente del sistema sensitivo de la columna dorsal.

En la protuberancia anular se localizan los núcleos para el V (trigémino), VI (abducens), VII (facial), VIII (vestibulooclear) nervios craneales y en su límite lateral existe una línea que une los nervios trigémino y facial denominada línea trigéminofacial. (6) (12)

2.3. Mesencéfalo

Está situado entre el cerebro y la protuberancia e incluye los pedúnculos cerebrales y el tentorio. En la mitad del mesencéfalo se encuentra el acueducto, que comunica el tercer con el cuarto ventrículo. El tentorio (*tectum*) contiene el colículo y recibe algunas fibras retinianas del nervio óptico, fibras descendentes de la corteza visual y fibras ascendentes de la medula.

El mesencéfalo es responsable de la coordinación de las entradas de las áreas auditivas del córtex temporal y la columna cervical. Los colículos también son responsables de los reflejos visuales, auditivos y vestibulares. Los pedúnculos cerebrales tienen una porción ventral que se continua con la capsula interna, la sustancia negra y el tegmento dorsal. Las fibras cortico-nucleares, cortico-espinales y cortico-pontinas atraviesan la porción ventral del pedúnculo. La sustancia gris periacueductal contiene los núcleos de los pares craneales III y IV y el núcleo mesencefálico del V par craneal. El núcleo rojo es una

importante estación de parada (descanso) en las vías que vienen del cerebelo, del cuerpo estriado y de la médula espinal. El núcleo rojo está situado en el tegmento mesencefálico. (6) (12-15)

Partiendo del mesencéfalo están los pares craneales III (óculomotor) y IV (Troclear o patético).

2.4. Sistema Reticular Activador Ascendente

El sistema reticular activador ascendente se encuentra localizado en una extensión más o menos isodendrítica. Va desde el bulbo, a través del tegmento de la protuberancia, hacia el mesencéfalo y el tálamo paramediano primitivo. El sistema se continúa en dirección caudal con la sustancia gris intermedia reticular de la medula espinal y en dirección rostral con el subtálamo, el hipotálamo, el tálamo anterior y el encéfalo anterior basal. (6) (12-14)

El sistema reticular activador ascendente nace dentro del tegmento pontino rostral y se extiende a través del tegmento mesencefálico y sus núcleos intratalámicos adyacentes. El sistema reticular ascendente activador tiene múltiples conexiones, unas aferentes y otras eferentes. Además, la corteza ejerce un mecanismo de retroalimentación sobre los núcleos talámicos, formando un circuito que automáticamente describe ciclos y mecanismos del despertar. (13)

2.4.1. Las conexiones aferentes

Las conexiones aferentes proceden del cerebelo (fibras cerebelo-reticulares), de la medula espinal (fibras espino-reticulares), de la cinta de *Reil* (fibras lemnisco-reticulares), del cerebro (fibras cortico-reticulares). También existen fibras hipotálamo-reticulares.

2.4.2. Las conexiones eferentes

Las conexiones eferentes están contituidas por las fibras retículo-cerebelosas, las retículo-espinales y por las proyecciones ascenden-

tes del sistema reticular. Las fibras retículo-espinales tienen una influencia fundamental en el tono muscular. Las proyecciones ascendentes del sistema reticular se dirigen hacia la corteza, formando el sistema reticular ascendente de *Magoun y Moruzzi*.

Todas las fibras tálamo-corticales se integran en el sistema reticular ascendente y podrían constituir una vía final común de las que conducen al despertar, a la vigilia y a la activación cerebral.

Las funciones activadoras o inhibitoras de las distintas partes y núcleos de la formación reticular han sido estudiadas mediante cortes a distintos niveles del tronco encefálico, de destrucciones parciales y de estimulaciones selectivas mediante electrodos implantados.

2.4.3. Las estructuras activadoras

Las estructuras activadoras se sitúan en las regiones dorsales del tronco del encéfalo y según su proyección hacia la médula o hacia la corteza se dividen en dos sectores: el inferior o sector bulbo-pontino dorsal, del que sale el haz retículo-espinal lateral, que se dirige hacia el asta anterior de la médula, y el superior o sector mesencefálico, del que emergen haces de proyección ascendente:

a) Sector inferior (Bulbo-pontino). El sector inferior es activado por las aferencias sensitivas y sensoriales. Sus impulsos activadores facilitan el tono a través del circuito gamma y de las motoneuronas alfa del asta anterior. No recibe impulsos corticales, al contrario del sector superior y de las estructuras inhibitoras, lo que explica las hipertonías de la rigidez de descerebración. La sección del tronco del encéfalo entre los tubérculos cuadrigéminos anteriores y posteriores, impide el paso de todos los impulsos inhibitoras que llegan de la corteza hacia las estructuras inhibitoras, que quedan desaferentizadas y con escasa actividad, mientras que las aferencias del sector inferior activador están integras pues son espinales y provenientes de los núcleos de los pares craneales, con lo cual el resultado es hipertonía por ausencia de inhibición. Esta hipertonía es más evidente en los músculos antigravitatorios, extensores y pronadores y se denomina rigidez de descerebración.

b) Sector superior (Mesencefálico). El sector superior o mesencefálico activa la corteza cerebral, provocando el despertar y la vigilia. Tienen actividad basal continua, que se incrementa con los impulsos que le llegan del sistema lemmiscal (impulsos exteroceptivos, propioceptivos, viscerales y auditivos) del hipotálamo posterior o ergotropo y de la corteza cerebral. La ausencia de impulsos favorece el sueño. Mientras que el dolor, los ruidos, las actividades relacionadas con el hipotálamo posterior o ergotropo impiden el sueño. (12-17)

2.4.4. Estructuras inhibidoras

Como hemos descrito, las estructuras activadoras tienen una situación dorsal y las estructuras inhibidoras se asientan en la región ventral del bulbo y la protuberancia. Estas estructuras inhibidoras tienen también conexiones con la médula espinal (haz retículo-espinal medial), especialmente las motoneuronas gamma del asta anterior, y a través de ellas reducen el tono muscular, al disminuir la tensión de las fibras intrafusales del huso neuromuscular. Esta porción inhibidora del sistema reticular activador actúa también en los núcleos sensitivos, impidiendo las excitaciones externas, modificando el umbral de excitabilidad.

En el tronco del encéfalo, en la sustancia reticular, están: el centro del vómito (centro de *Borison* y *Wang*) en el bulbo; los centros respiratorios (inspiratorio, espiratorio, apneústico, y neumotáxico) localizados en la protuberancia y bulbo; el centro de la tos se localiza en el bulbo; el del estornudo en el bulbo y quizás en la protuberancia; los centros cardiacos y presores (cardioacelerador, cardiomodador, vasodilatador, y vasoconstrictor) se localizan en el bulbo y parte inferior de la protuberancia.

El SRRA tiene neurotransmisores colinérgicos, monoaminérgicos y GABAérgicos. Una lesión estructural aguda del sistema reticular ascendente activador del tronco encefálico-tálamo o del asa tálamo-corteza-tálamo o alteraciones metabólicas-endocrinas pueden afectar el estado consciencia y vigilia. (12-16)

2.5. Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo tiene un papel fundamental en el control de la homeostasis y alostasis, controla las funciones vitales y el sistema inmune. Está compuesto por el sistema simpático (noradrenalina) y parasimpático (colinérgico). El sistema simpático se ubica en la medula espinal (D1-L3) y el sistema parasimpático está presente en los núcleos de los pares craneales III (*Edinger Westphal*), VII, IX, X y en la porción sacra de la medula espinal (S2-S4). La activación del sistema parasimpático ocasiona una disminución de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, un aumento del tono gastrointestinal, la contracción del músculo detrusor de la vejiga, y la miosis. La activación del sistema nervioso simpático tiene efectos opuestos. Los barorreceptores, los impulsos corticales y otros receptores distribuidos por el organismo modulan la respuesta del sistema nervioso autónomo. (12)

2.6. Resumen

Sintetizando las funciones vitales que ejercen los núcleos del tronco del encéfalo y su localización son:

- Mesencéfalo:
 - a) Control de la motricidad involuntaria, refleja y automatizada.
 - b) Control reflejo pupilar y de acomodación (núcleo de *Edinger Westphal* y núcleo del III par craneal, cuerpo geniculado lateral).
- Protuberancia:
 - a) Control de la audición (núcleo vestibular).
 - b) Control del equilibrio (núcleo coclear).
 - c) Control del gusto (células de bulbo olfatorio).
 - d) Control de la musculatura del cuello, cara y ojo (núcleo del III par craneal, núcleo del IV par craneal, núcleo del facial).
- Bulbo raquídeo:
 - a) Regulación del ritmo respiratorio o centro respiratorio (núcleo motor dorsal del vago),
 - b) Regulación del ritmo cardíaco o centro cardíaco (núcleo motor dorsal del vago),

- c) Reflejo de deglución (núcleo ambiguo, núcleo hipogloso, núcleo espinal del trigémino, núcleo del tracto solitario, centro de la deglución),
- d) Reflejo tusígeno (núcleo ambiguo, núcleo motor dorsal del vago),
- e) Reflejo nauseoso y reflejo del vómito (núcleo ambiguo, núcleo motor dorsal del vago).

3. EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA DURANTE LA ANESTESIA GENERAL

La anestesia general es un estado reversible, inducido por fármacos, que consiste en inconsciencia, amnesia, antinocicepción e inmovilidad con el mantenimiento de la estabilidad fisiológica del individuo. La anestesia general balanceada, la técnica anestésica más usada en la práctica clínica, consiste en la administración de una combinación de fármacos para conseguir dicho estado anestésico. (18)

La anestesia general es un coma reversible, inducido por fármacos. El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina de España define el coma: *“Síndrome caracterizado por la pérdida de la conciencia vigil con ausencia de perceptividad sensoral (visual o auditiva) y alteración más o menos intensa de la reactividad refleja al dolor o otros estímulos que obedece a una agresión tóxica, metabólica, infecciosa o destructiva del cerebro (traumatismo, infarto, anoxia, tumor, hemorragia, etc.). Este estado se corresponde con una puntuación igual o inferior a 8 en la escala de Glasgow*. (19). Según la RAE *“coma es un estado patológico que se caracteriza por la pérdida de la conciencia, la sensibilidad y la capacidad motora voluntaria. El enfermo en coma tiene los ojos cerrados, las pupilas no reactivas, respiraciones irregulares, ausencia de respuesta al dolor excepto por movimientos reflejos”*. (20)

Durante la anestesia monitorizamos diversos parámetros fisiológicos: presión arterial, frecuencia cardíaca, fracción inspirada de oxígeno, saturación periférica de oxígeno (pulsioximetría), presión parcial de anhídrido carbónico al final de la espiración (capnografía), tempera-

tura, relajación neuromuscular, parámetros respiratorios, electroencefalograma procesado, etc. Estos Mínimos de Monitorización elaborados por todas las Sociedades Científicas de Anestesiología tienen por objetivo la “vigilancia” del enfermo sometido a un acto anestésico y aumentar la calidad y seguridad de la anestesia. (21-22)

La exploración neurológica, y en concreto la exploración del tronco del encéfalo, la interpretación de signos y síntomas para el diagnóstico de la lesión orgánica que pueda padecer el enfermo es otro claro ejemplo del hábito anatomoclínico que iniciaron entre otros **Ippolito Francesco Albertini** (1662-1738), **Leopold Auenbrugger** (1722-1809), **Marie-Francois-Xavier Bichat** (1771-1802), **Rene Théophile Hyacinthe Laënnec** (1781-1826) y **Joseph Skoda** (1805-1881). (23)

El aprendizaje de la exploración neurológica, semiología y prope-
déutica clínica, es uno de los objetivos docentes de la licenciatura en medicina en cualquier universidad del mundo. Hemos señalado que la anestesia se puede considerar un coma inducido por fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Al igual que los neurólogos, neurocirujanos, internistas, etc. exploran a los enfermos en coma, es muy importante enseñar a los médicos residentes de Anestesia-Reanimación qué reflejos neurológicos están abolidos en la inducción, mantenimiento y educación de una anestesia general. El conocer los mecanismos de acción de los fármacos anestésicos sobre el tronco encefálico, las conexiones tálamo-corticales, la localización de los receptores de GABA, glicina, NMDA, etc., constituye un ejemplo de la importancia de las ciencias básicas en la especialidad de anestesiología-reanimación. (24)

La aplicación de los fundamentos de la neuroanatomía y neurofisiología a los enfermos anestesiados nos permiten comprender, con una mayor base científica, las aportaciones, entre otros, de **John Snow** (1813-1858), y **Arthur Ernest Guedel** (1883-1956), en la monitorización clínica de sus enfermos, lo que denominaban fases o etapas de la anestesia. (25)

Es importante recordar que **Arthur Ernest Guedel** (1883-1956) señaló, hace unos setenta años, que los fármacos hipnóticos, depre-

sores del sistema nervioso central, abolían los reflejos del tronco encefálico de una manera secuencial, la pérdida de la consciencia era seguida del cese de los reflejos del tronco de arriba abajo (rostro-caudal) hasta la apnea. (26)

3.1. Inducción de la Anestesia General

La inducción anestésica se realiza con la administración de un fármaco depresor del sistema nervioso central, un hipnótico (propofol, barbitúrico, etomidato etc.), por vía intravenosa durante unos 5 a 10 segundos. Durante este tiempo, podemos observar algunos cambios fisiológicos durante 10-30 segundos, hasta llegar a la inconsciencia. Si durante la inducción anestésica le decimos al enfermo que siga con sus ojos el movimiento del dedo del anesthesiólogo en el plano horizontal, es decir realizamos el test “*smooth pursuit*” cuya traducción sería prueba de persecución suave ocular. Observaremos que con la disminución del nivel de consciencia del paciente, el movimiento lateral de los ojos disminuye, el parpadeo aumenta y podemos visualizar nistagmo. Finalmente los globos oculares se posicionan en posición central con el cierre palpebral. Simultáneamente el enfermo deja de responder, pierde el tono muscular, deja de respirar y desaparecen los reflejos óculo-cefálicos (vestíbulo-óculo-cefálicos) y corneal. La respuesta pupilar a la luz puede desaparecer o estar intacta. En esta situación, de ausencia de respuesta, los anesthesiólogos interpretamos que el paciente esta inconsciente. Al no poder realizar estudios de imagen radiológicos, no podemos afirmar que no esté el paciente en un estado de disociación cognitiva motora (consciente pero sin capacidad de responder).

La exploración del reflejo óculo-cefálico se realiza moviendo la cabeza del enfermo del lado derecho al izquierdo. Este reflejo está conservado si la mirada se dirige en dirección contraria al movimiento de la cabeza. En un individuo despierto, no anestesiado, sin déficits neurológicos este reflejo está ausente, porque los músculos voluntarios oculares pueden ocultar el reflejo. Después, de la administración del fármaco hipnótico los ojos se posicionan en la línea media, y el reflejo se pierde. Lo que significa que estos fármacos actúan sobre el tronco del encéfalo, existe una disfunción del tronco encefálico,

mientras que la ausencia del reflejo óculo-cefálico en un individuo despierto sin afectación neurológica es normal.

La rotación en posición horizontal de la cabeza activa el sistema vestibular, que se proyecta a través del VIII par craneal al núcleo vestibular localizado en la protuberancia. Las proyecciones del núcleo vestibular realizan sinapsis directas con los músculos recto lateral ocular, el núcleo de VI par craneal (motor ocular externo, abducens), el núcleo del III par craneal (óculo motor), y del IV par craneal (tróclear). El núcleo motor del VI par craneal está localizado en la región superior de la protuberancia, mientras que la localización de los núcleos motores del III y IV par craneal está localizada en el mesencéfalo (*midbrain*). Por lo tanto la ausencia del reflejo óculo-cefálico significa afectación de este territorio del tronco encefálico. (27-30).

Los médicos residentes recuerdan este reflejo óculo-vestibular refiriéndose al llamado “cabeza de muñeca” o de “ojos de muñeca”, por recordar al mecanismo en virtud del cual se mueven los ojos de una muñeca. Al volver la cabeza bruscamente hacia la izquierda hace que los ojos se muevan conjugadamente hacia la derecha.

Los anestesiólogos exploramos durante la inducción anestésica el reflejo palpebral, como una aproximación al reflejo corneal, para evitar lesiones corneales. El reflejo corneal está conservado si existe parpadeo consensuado. Si la respuesta, parpadeo, solo ocurre en un ojo, el reflejo está afectado. Si no hay parpadeo en ninguno de los ojos el reflejo corneal esta abolido. En este reflejo corneal la vía aferente es por la rama oftálmica del V par craneal, la vía eferente es por VII par craneal. Los núcleos sensitivos del V y motor del VII par craneal están localizados en la protuberancia.

El reflejo pupilar se suele conservar en la inducción anestésica. En la exploración de este reflejo, la luz se transmite por el nervio óptico, II par craneal, a los núcleos pontino olivar y sublentiforme, y con conexiones inter-neuronas al núcleo de *Edinger-Westphal* y de este al nervio óculo motor, III par craneal, que propaga la señal al ganglio ciliar. Los nervios ciliares tienen sinapsis en las coroides, iris y cuerpo ciliar, dando lugar a la constricción del iris. (27-30).

En el enfermo anestesiado se pierden la consciencia, el reflejo óculo cefálico y el reflejo corneal al mismo tiempo. Los núcleos del III, IV y VI par craneal que controlan el reflejo óculo-cefálico y los núcleos del V y VII par craneal que controlan el reflejo corneal, están muy próximos a los centros de excitación del mesencéfalo, protuberancia e hipotálamo (*brains arousal centers*). (27-30)

Los fármacos inductores anestésicos actúan facilitando la inhibición del GABA. El área preóptica del hipotálamo envía proyecciones GABAérgicas a todos los centros excitatorios. También los hipnóticos (barbitúricos, etomidato y propofol) actúan en las sinapsis GABAérgicas de los grupos respiratorios ventral y dorsal de la protuberancia y bulbo ocasionado la apnea de la inducción. Los circuitos de los reflejos óculo-cefálico y corneal están bajo el control inhibitorio de las interneuronas GABAérgicas. La acción simultánea de los fármacos hipnóticos en las sinapsis GABAérgicas explica que los cambios en la consciencia, la apnea y la ausencia de los reflejos óculo-cefálico y corneal ocurran a la vez. La atonía que se observa en la inducción anestésica es por la acción de los fármacos hipnóticos en los receptores GABA localizados en las vías motoras de la corteza motora a la medula espinal, a través del tronco encefálico. Zonas específicas de acción de los hipnóticos son el núcleo reticular de la protuberancia y del mesencéfalo. Los fármacos inductores llegan al tronco encefálico, inactivándolo, por las dos arterias vertebrales, que se unen formando la arteria basilar. Además, la arteria basilar envía numerosas ramas a los núcleos del tronco. (24) (27-30)

En el EEG, tras la administración del fármaco inductor, se registran ondas beta (13-25 Hz), que representan los efectos de los hipnóticos en los circuitos GABA-érgicos en la corteza cerebral. Con la inconsciencia en el registro electroencefalográfico aparecen ondas lentas (0.1-1 Hz) y delta (1-4 Hz). Estas oscilaciones son debidas a la acción de los anestésicos en el tronco encefálico, tálamo y corteza, con el objetivo de disminuir la actividad excitatoria de la corteza, con hiperpolarización de los circuitos talámicos y corticales. Las ondas lentas delta pueden registrarse con anterioridad o a la vez que las alfa (8-12 Hz). Las ondas alfa significan actividad hípersincrónica entre el tálamo y la corteza frontal. La simultaneidad del registro de las ondas lentas delta y alfa indican que el propofol está actuando simultáne-

amente en el tronco encefálico, el tálamo y la corteza, ocasionando la inconsciencia. Si aparecen registros de supresión de ondas (*burst supression*), intercaladas con registros isoeléctricos, significa un estado de inactividad cerebral más profundo. La supresión de ondas (*burst supression*) se visualiza con más frecuencia en la anestesia de los ancianos. (29)

3.2. Mantenimiento de la Anestesia General. Monitores de Nocicepción

Durante el mantenimiento de la anestesia general es importante conocer las respuestas fisiológicas y los circuitos nociceptivos autonómicos en el bulbo (mielencefalo). Estos incluyen el haz espino-reticular, el núcleo del tracto solitario en el bulbo y las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas desde el bulbo. El análisis de los mismos nos permite valorar el nivel de consciencia y nocicepción del enfermo anestesiado. Es fundamental en la anestesiología que conozcamos los circuitos nociceptivos autonómicos del bulbo.

La vía aferente del circuito nociceptivo autonómico bulbar se inicia en las fibras A-delta y C que llevan la información somática nociceptiva al asta dorsal de la médula espinal, donde se sinapsan. Las terminaciones nerviosas de la cara tienen sinapsis en el ganglio del trigemino y en el núcleo del trigémino, V par craneal. Las vías de transmisión desde el asta dorsal de la médula, y el núcleo del V par craneal, son el haz antero-lateral, que realiza una sinapsis en el núcleo del tracto solitario (*nucleous tractus solitarius*) en el bulbo. La respuesta simpática se propaga desde el núcleo del tracto solitario al bulbo caudal-ventral-lateral (*caudal ventral lateral medulla*) y al bulbo rostral-ventral-lateral (*rostral ventral lateral medulla*). Las fibras pre-ganglionares se proyectan en las fibras post-ganglionares en los ganglios simpáticos toráco-lumbares que inervan el corazón y los vasos sanguíneos periféricos. La respuesta parasimpática de los estímulos nociceptivos de la cara y el cuerpo desde el núcleo del tracto solitario se transmiten a través del núcleo ambiguo y de este por el nervio vago, X par craneal, a las fibras post-ganglionares que efectúan sinapsis con el nodo sino auricular en el corazón, o nodo de *Keith* y *Flack* o sinusal. También, el núcleo del tracto solitario

envía ramificaciones al núcleo para-ventricular y supra-óptico del hipotálamo. La respuesta autonómica a los estímulos nociceptivos en el bulbo durante la anestesia general es el fundamento para la utilización de monitores de nocicepción, basados en la variabilidad RR, y en el nivel de nocicepción. (30)

El registro electroencefalográfico durante el mantenimiento registra ondas alfa y delta-lentas. En los enfermos mayores de 55 años se visualizan amplitudes menores y más estrechas de ritmos alfa en comparación a los menores de esa edad. En los niños de 6 a 17 años se observa lo contrario. La frecuencia de las oscilaciones alfa son más elevadas y anchas, también aumenta la amplitud de las ondas en comparación con los adultos jóvenes. Durante la inconsciencia del mantenimiento anestésico hay ritmos alfa y delta-lentas, que son útiles para diferenciar la respuesta autonómica y la respuesta autonómica con despertar. (28-29)

3.2.1. Monitores de Nocicepción

Los monitores de nocicepción intraoperatoria se fundamentan en tres líneas de investigación (31-32):

- 1 Modificaciones en la actividad simpática cardíaca y vasomotora.
- 2 Modificaciones en la actividad parasimpática cardíaca.
- 3 Combinación de ambas líneas.

3.2.1.1. Monitorización Simpática Cardíaca y Vascular. Monitores derivados del SNA Simpático

A) Índice pletismográfico quirúrgico o índice de estrés quirúrgico, SPI (*surgical pleth index, surgical stress index*) de la compañía "Datex-General Electric, Helsinki, Finland". Este índice se genera por los cambios en la amplitud de la señal foto-pletismográfica y las modificaciones en el intervalo RR.

La fórmula del SPI = $100 - (0,03 \times \text{intervalo RR} + 0,67 \times \text{amplitud foto-pletismográfica})$. Siendo 100 el valor de mínima antinocicepción y 0 excelente antinocicepción, en enfermos en ritmo sinusal. El SPI se afecta si existe hipovolemia y hipertensión arterial crónica.

- B) Profundidad anestésica cardiovascular (*cardiovascular depth of analgesia*), CARDEAN de la compañía “Alpha -2 Ltd, Lyon, France”, se basa en la supresión de la respuesta de barorreceptores cardíacos. Monitoriza el cambio de un mantenimiento anestésico adecuado frente a una inadecuada antinocicepción, basándose en el reflejo barorreceptor cardíaco vagal y el reflejo vasomotor y cardíaco somato-simpático. El índice que muestra el monitor CARDEAN se obtiene del ECG y de la SpO2 (pulsioximetría). Es importante que el paciente esté con una temperatura corporal y volemia normal y en ritmo sinusal.
- C) Modificaciones en la conductividad de la piel, expresión de la activación simpática de la piel. Conductividad cutánea: “Med-Storm Pain Monitor”.

3.2.1.2. Monitorización de la Actividad Cardíaca Vagal

La variabilidad de frecuencia cardíaca o índice ANI, (*analgesia nociception index*), “MetroDoloris, Lille, France”, sirve para valorar la respuesta del sistema nervioso parasimpático en la evaluación del dolor intraoperatorio. Este índice está basado en el electrocardiograma procesado a tiempo real. Utiliza un sensor de dos electrodos colocados en la posición V1 y V5 del tórax. La hipótesis del ANI reside en que la influencia del ritmo respiratorio en la VRS (variabilidad respiratoria sinusal) es mayor cuando hay un alto tono del sistema nervioso parasimpático. El ANI mide la media y la desviación estándar de los intervalos RR del ECG, lo que refleja la activación de los sistemas autónomos simpático y parasimpático. Durante un balance adecuado nocicepción-antinocicepción, se producen variaciones mínimas entre latido y latido, influenciadas por la arritmia respiratoria fisiológica. Este balance se refleja en las frecuencias altas del intervalo R-R, que indican control parasimpático del corazón. Por el contrario si existe un estímulo nociceptivo no tratado con analgésicos, hace que la variabilidad R-R se incremente originando un descenso en las frecuencias altas del intervalo R-R. Esto indica un predominio de la actividad del simpático frente a la parasimpática. Un ANI de 100 indica una adecuada antinocicepción, un ANI de 0 una no adecuada antinocicepción o escasa analgesia. Es importante que exista un ritmo sinusal, y la misma frecuencia respiratoria en la ventilación mecánica.

Este monitor evalúa la respuesta del sistema nervioso parasimpático (distancia RR del ECG y amplitud de la onda) durante la espiración.

3.2.1.3. Pupilometria

La dilatación pupilar depende de la dilatación simpática y de la constricción parasimpática. La dilatación pupilar durante un estímulo nociceptivo está conservada durante la anestesia general. Durante la anestesia general el pupilometro, “*AlgiScan*”, es una ventana que nos muestra el sistema nervioso autónomo, para valorar la antinocicepción. Los inconvenientes de la pupilometría son: la imposibilidad de una monitorización continua, el riesgo de infección o trauma de la córnea con la apertura palpebral, y la ausencia de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que permitan protocolizar la administración de analgésicos con la dilatación pupilar.

3.2.1.4. Monitores Combinados

Es importante disponer de monitores de nocicepción con alta especificidad y sensibilidad. Hay que combinar índices de respuesta nociceptiva de la médula espinal, del tronco encefálico y de la corteza. Asimismo, es básico conocer las interacciones entre la hipnosis y la antinocicepción, y controlar la volemia, la temperatura, la frecuencia respiratoria, así como evitar trastornos del ritmo cardiaco.

La tecnología NOL, nivel de nocicepción, es un monitor que evalúa de manera objetiva y precisa la nocicepción. Permite la optimización y personalización del tratamiento analgésico. La analgesia intraoperatoria se evalúa indirectamente a través de los cambios en los parámetros hemodinámicos y clínicos (frecuencia cardiaca, presión arterial, sudoración, lagrimeo, etc.). Estos parámetros no son específicos de la nocicepción y pueden variar también con otras causas etiológicas. La hipnosis y la relajación neuromuscular se monitorizan de forma específica y continua.

La monitorización del nivel de nocicepción intraoperatoria con el tamaño pupilar, el intervalo RR, el NOL, etc., permite al anestesiólogo personalizar y optimizar la administración de analgésicos, evitan-

do así el uso excesivo o insuficiente de opiáceos, lo que puede dar lugar a complicaciones significativas (analgesia insuficiente, dolor postoperatorio, depresión respiratoria postoperatoria, náuseas y vómito, hiperalgesia, etc).

La tecnología NOL reconoce la naturaleza compleja del dolor y mediante algoritmos procesa datos relacionados con el dolor, que reflejan el estado nociceptivo del enfermo. Los enfoques multivariantes parecen ser mejores predictores de la intensidad del dolor y la nocicepción intraoperatoria que un parámetro aislado. El NOL monitorea la frecuencia cardíaca, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el nivel de conductancia de la piel, las fluctuaciones en la conductancia de la piel, la amplitud de la onda del pulso, la temperatura periférica, el movimiento y parámetros derivados, mediante cuatro sensores. Los valores del índice de NOL se representan sobre una escala de 0 a 100. Cero ausencias de nocicepción y cien nocicepción extrema.

En la evolución histórica de los monitores de nocicepción, no han tenido una gran difusión algunos monitores derivados del trazado del EEG y EMG (índice compuesto de variabilidad; índice que mide la diferencia entre la entropía de estado y la de respuesta; índice de nocicepción *q/NOX* que evalúa los cambios en el EEG y el EMG mediante un modelo matemático ANFIS). Todos estos índices se ven afectados por la relajación neuromuscular, por el tipo de hipnótico y por artefactos debidos al uso del bisturí eléctrico durante la intervención quirúrgica. (31-32)

En un futuro cercano tendremos que integrar en las máquinas de anestesia o los robots del futuro los índices: BIS, NOL, SPI, CARDEAN, ANI.

3.3. Educación de la Anestesia General

Al igual que en la inducción de la anestesia general, en la educación observamos unos signos clínicos que se corresponden con la recuperación de unas funciones específicas del tronco encefálico. Después de la reversión con anticolinesterásicos de la relajación neuromuscular, el enfermo comienza a respirar lo que significa la recu-

peración de la función de los grupos ventral y dorsal respiratorios de la protuberancia inferior o caudal y del bulbo. A la vez que la respiración espontánea, o unos minutos más tarde, aparecen los reflejos de deglución, nauseoso, salivación y de gesticulación, que indican la recuperación de la función motora de los núcleos del IX y X par craneal en el bulbo, y de la función sensitiva aferente de las señales nociceptivas desde la tráquea, laringe y faringe. La presencia de salivación y lagrimeo significa que la actividad del parasimpático que proviene de los núcleos salivar inferior y superior en el bulbo y la protuberancia respectivamente y de la actividad del VII y IX par craneal, que transmiten los signos eferentes. El retorno de la facultad de gesticular, indica el regreso de la función del núcleo motor del VII par craneal en la protuberancia, que inerva los músculos de la expresión facial. Finalmente, el retorno del tono muscular del enfermo indica la restitución de los circuitos motores, incluido las vías motoras primarias de los ganglios de la base, el haz retículo-espinal y la medula espinal. El retorno de estos signos fisiológicos significa que el control de la vía aérea y de la función motora es adecuado, y se puede extubar al paciente, si hay estabilidad hemodinámica. El reflejo corneal vuelve a estar presente al mismo tiempo o poco después del de gesticulación. El retorno del reflejo corneal significa la recuperación de la función de la rama oftálmica aferente del V par craneal que se transmite al núcleo sensitivo del V par craneal y a las aferencias motoras provenientes del núcleo motor del VII par craneal. Los núcleos del V y el VII par craneal están en la protuberancia. Una respuesta de parpadeo bilateral tras la exploración del reflejo en un ojo, significa la recuperación bilateral del reflejo, tanto de los componentes sensitivo y motor del mismo. (27-30)

La recuperación del reflejo óculo-cefálico indica la recuperación de la función de los núcleos de los pares craneales III, IV, VI y VIII (vestibular) responsables del movimiento ocular. El mejor método de explorar este reflejo en esta situación, al igual que en la inducción, es decir al paciente que siga con su mirada el movimiento del dedo del anestesiólogo. La presencia en la educación de este reflejo significa la recuperación de la función del mesencéfalo y la protuberancia, y de determinados circuitos corticales, cerebelosos y de los ganglios basales. En la exploración del enfermo neurológico, la presencia de seguimiento al dedo del explorador es un signo funda-

mental para distinguir el estado vegetativo de una situación de consciencia mínima. Asimismo, el regreso de este reflejo indica indirectamente que los centros excitatorios del mesencéfalo, protuberancia e hipotálamo han recuperado su función. (30)

El reflejo pupilar a la luz suele estar intacto. Recordemos que el reflejo pupilar puede estar disminuido en actos anestésicos con dosis altas de opioides, aun estando el enfermo consciente.

En resumen, en la educción de la anestesia general, la recuperación de las funciones del tronco del encéfalo sigue una progresión de abajo a arriba (caudal-rostral), respiración espontánea, gesticulación/reflejo corneal, función oculomotora íntegra, y percepción consciente. Cuando el enfermo responde a las órdenes verbales de manera correcta significa que hay integridad de función entre el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza. La respuesta adecuada al estímulo verbal significa la recuperación de la función del núcleo VIII par craneal en la protuberancia. Además, de un funcionamiento adecuado de las vías auditivas de la protuberancia al tálamo y corteza cerebral, y de las conexiones vías motoras, con las de las regiones frontales, y con los núcleos en los ganglios basales para responder de manera correcta a las órdenes verbales. (30)

En el electroencefalograma el retorno de la actividad de la corteza, y de las conexiones tálamo-cortical, tronco del encefalo-tálamo, y tronco-corteza se registran por la transición de los ritmos α al β y a los γ con disminución al mismo tiempo de las ondas delta. La desaparición de las ondas delta significa la recuperación de las funciones del tronco del encéfalo. La transición de los ritmos α a β y γ , se correlaciona con la desaparición de la hípersincronía tálamo-corteza y con el cambio de la inconsciencia al estupor y al despertar. Con frecuencia, se registran artefactos provenientes de la actividad muscular. (29)

Emery N Brown et al., en 2010, afirmó que el electroencefalograma de un enfermo en coma se parece a los patrones electroencefalográficos observados durante la anestesia general, ondas de elevada amplitud, baja frecuencia y que los enfermos sometidos a anestesia general exhiben síntomas de muerte del tronco del encéfalo. (18)

4. EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA DURANTE LA SEDACIÓN DEL ENFERMO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS

Los pacientes en situación crítica en las unidades de cuidados intensivos tienen alteraciones del ciclo vigilia-sueño que pueden ser debidas algunas de ellas a disfunciones del tronco del encéfalo. Las lesiones del tronco en estas unidades pueden manifestarse con: déficits cognitivos, desorientación, dificultad para la expresión oral, no obedecer órdenes y alteraciones de la memoria. Esta clínica puede ser debida a la desconexión entre el lóbulo frontal-sistema subcortical con el tronco encefálico. Además, para dificultar más el diagnóstico etiológico, muchos de estos enfermos han estado o están sedados con fármacos depresores del sistema nervioso central. La sedación no deja de ser un coma inducido farmacológico. Los fármacos utilizados para sedar actúan principalmente sobre los receptores GABA y NMDA (N-metil-D-aspartato) del tronco del encéfalo.

El examen neurológico es el aspecto más importante en la valoración del enfermo en el enfermo crítico y en neurocirugía. Los cambios observados entre un examen y el siguiente tienen más valor que una alteración observada en una exploración única.

Un 30% de los enfermos críticos no neurológicos requieren sedación profunda. Es importante la exploración de los reflejos del tronco encefálico en estos pacientes. El midazolam, y el fentanilo no alteran en el 90% de las sedaciones el reflejo pupilar, corneal ni tusígeno. Pero, sí deprimen el reflejo óculo-cefálico y el de gesticulación facial al estímulo doloroso, en un 50% y 70% respectivamente. Las alteraciones neurológicas de los reflejos del tronco del encéfalo en estos

enfermos sin patología neurológica en situación crítica son debidas a la propia enfermedad, la sedación y a los fármacos opiáceos.

En estos enfermos críticos con sedación profunda la abolición de los reflejos del tronco encefálico puede seguir dos patrones. El primero, es el descrito por **Guedel**, afectando a todos los reflejos, al cual nos hemos referido con anterioridad. El segundo, se caracteriza por la afectación preferente de algunos reflejos. El corneal, el pupilar, y en menor medida el tusígeno, preservándose paradójicamente el óculo-cefálico. Este patrón de afectación tiene un origen funcional, más que estructural. Esto significa, que algunos centros de la neuroanatomía son más sensibles a los fármacos de la sedación profunda, a la enfermedad crítica o a ambos. Los opioides pueden contribuir a esta disfunción del tronco del encéfalo, al deprimir el sistema reticular activador ascendente, los centros respiratorios y algunos reflejos (pupilar y tusígeno).

Para la valoración y monitorización de la sedación en estos enfermos se pueden usar distintas escalas. Además, de la escala de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*), son útiles las de BRASS, la de FOUR, etc. (33-34)

La escala de Glasgow, introducida en 1974, incluye las siguientes variables: apertura ocular (espontanea, a la orden verbal, al dolor, no respuesta), respuesta verbal (orientada, confusa, palabras inapropiadas, palabras incomprensibles, no respuesta), respuesta motora (obedece ordenes, localiza el dolor, flexión de retirada al dolor, flexión inapropiada anormal, respuesta de extensión anormal, no respuesta). La escala de Glasgow se utiliza en los enfermos en coma, en los traumatismos cráneo-encefálicos, en el postoperatorio de neurocirugía, etc. La puntuación máxima es de 15.

La escala clínica BRASS (*Brainstem Reflexes Assessment Sedation Scale*) se ha desarrollado para valorar la disfunción del tronco del encéfalo, en los enfermos sin lesión cerebral con ventilación mecánica, sometidos a sedación profunda. Esta escala puntúa los siguientes ítems: ausencia del reflejo de la tos, ausencia del reflejo fotomotor; ausencia del reflejo corneal, ausencia de gesticulación al dolor y ausencia de reflejo óculo-cefálico, y presencia de reflejo

óculo-cefálico. La puntuación varía de 0 a 7 puntos. Esta escala tiene un valor pronóstico. La mortalidad a los 28 días aumenta proporcionalmente con la puntuación en la escala.

La escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness*) incluye la exploración de los reflejos corneal, pupilar, tusígeno y los patrones respiratorios. La escala FOUR incluye la escala de Glasgow con otras puntuaciones relacionadas con los reflejos del tronco cerebral y la respiración, orientación en tiempo y espacio, capacidades verbales y cognitivas, valoración de los pares craneales, función motora y sensitiva y reflejos neuromusculares. La ausencia del reflejo corneal y del pupilar se asocia con un pronóstico sombrío en la encefalopatía post-anoxia.

Ambas escalas BRASS y FOUR permiten al clínico priorizar la petición de pruebas de imagen complementarias del tronco encefálico.

La escala RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) se utiliza para monitorizar la sedación. Una puntuación de 4-5 indica sedación profunda. La escala RASS tiene 10 puntos, separa la estimulación física de la verbal y gradúa el nivel según la intensidad del estímulo. El nivel cero corresponde a un enfermo tranquilo y despierto, el nivel +4 a la situación de máxima agitación y el nivel -5 al de mayor depresión del nivel de consciencia. En las sedaciones profundas con RASS -4 o -5, la monitorización con la escala BRASS es muy útil para valorar los efectos de los fármacos sedantes en el tronco del encefalo y detectar precozmente disfunción del mismo. En los enfermos en estado vegetativo y minimamente consciente está validada la escala "*Coma Recovery Scale-Revised*".

Las escalas CAM-ICU y la ICDS son las utilizadas en las unidades de críticos para monitorizar el delirium.

Las escalas CAM-ICU y la ICDS tienen por objetivo: a) comprobar el nivel de consciencia y sedación, b) evaluación del delirio. No permiten clasificar el tipo, ni valorar distintos grados de delirium.

La CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the ICU*) valora: comienzo agudo, curso fluctuante, disminución de la atención, alte-

raciones cognitivas, alteración de la consciencia. Esta escala tiene una sensibilidad y especificidad en torno al 95%. Se puede consultar <http://www.icudelirium.org>.

La escala ICDS consta de ocho puntos, valora: nivel de consciencia alterado, falta de atención, desorientación, alucinaciones o ideas delirantes, agitación o hipoactividad psicomotora, lenguaje o estado de ánimo inapropiado, alteraciones en el ciclo del sueño, fluctuación de los síntomas. La escala ICDS tiene una elevada sensibilidad del 99% y una especificidad del 64%. (33-34)

5. DISFUNCIÓN DEL TRONCO DEL ENCÉFALO EN LAS UNIDADES DE CRÍTICOS

Las patologías que pueden lesionar el tronco cerebral son: los accidentes cerebrovasculares, las infecciones, las enfermedades neurodegenerativas y las inflamatorias.

En las unidades de cuidados críticos pueden ingresar enfermos con patología primaria de disfunción del tronco del encéfalo (35):

- 1 Lesiones primarias agudas.
 - A Vasculares: trombosis isquémica o embólica, isquemia lacunar (vaso pequeño), Vasculitis. Hemorragia.
 - B Inflamatorias: Esclerosis múltiple. Encefalomielitis aguda diseminada. NeuroMielitis Óptica (anti-MOG, anti-AQP4 anticuerpos o seronegativas. Encefalitis de *Birkenstaff* (anti-ganglioso GQ1b anticuerpos). Enfermedad de *Behcet*, lupus, neuro-sarcoidosis. Histiocitosis de células de *Langerhans*.
 - C Traumatismo directo o indirecto.
 - D Metabólicas: Mielinolisis central pontina
 - E Infecciosas: rombencéfalitis, absceso, *Listeria monocytogenes*, enterovirus 68 y 71 virus herpes simple, tuberculosis, virus *Epstein Barr*, herpes virus 6 humano, HHv6.
 - F Paraneoplasias (anti-neuronal NMDA,AMPA, GABA, CASPR2, Hu, Ma2, Ri, Yo, CV2, amphiphysin, Lgi1, glycine, mGluR1/5, VGKCA/GCC, GAD, anticuerpos).
- 2 Lesiones primarias crónica.
 - Tumoral
 - Lesión degenerativa/atrofia.

Debemos diagnosticar la posibilidad de afectación del tronco del encefalo en las unidades de cuidados criticos si los pacientes tienen (35-37):

- Déficits sensitivos o motores con parálisis de los pares craneales.
- Alteraciones del estado de consciencia.
- Disautonomías.
- Insuficiencia respiratoria neurológica

6. DÉFICITS SENSITIVOS O MOTORES CON PARÁLISIS DE LOS PARES CRANEALES

La vía piramidal y la extrapiramidal conectan la motoneurona superior y los núcleos extrapiramidales con la motoneurona inferior localizada en el tronco de encéfalo o en la medula espinal. La motoneurona inferior del tronco encefálico controla los movimientos voluntarios, y la de la medula está involucrada en la motilidad, los movimientos más complejos y el control de la postura.

Las lesiones de la motoneurona superior originan cuadros neurológicos que van de la hemiparesia al síndrome de cautiverio (*locked-in syndrome*), caracterizado por la presencia de consciencia intacta, cuadriplejía, anartría, y ausencia de movimiento de los globos oculares excepto para el motilidad vertical. La lesión, en este síndrome, se localiza en la sustancia blanca de la protuberancia y es bilateral. (35)

Las características clínicas de estas lesiones del tronco son: parálisis de los pares craneales o signos del cerebelo ipsilaterales (homolaterales) y parálisis motora contralateral. En las lesiones del tronco cerebral se observan movimientos patológicos, hemicorea, hemibalismo, distonía, temblores, asterixis, pseudo-atetosis, y mioclonías no epilépticas (38)

Las lesiones bilaterales del haz motor cortico-bulbar se manifiestan con dificultad en la deglución, disfagia, disfonía, afectación del velo del paladar, faringe y laringe, episodios no controlados de llanto y risa, y labilidad emocional (afectación pseudobulbar).

Las lesiones del tronco del encéfalo, en la columna posterior - haz lemnisco medio y del tracto espino-talámico - originan déficits contralaterales de la sensibilidad propioceptivos y del tacto, en el primer caso, y de la temperatura y dolor en la lesión del tracto espino-talámico.

La exploración de los pares craneales y reflejos del tronco, expuestas en los apartados anteriores, también las describiremos en el apartado de los síndromes del tronco y en la muerte encefálica. Ahora, simplemente señalamos qué posiciones espontaneas y movimientos anormales de los globos oculares pueden observarse en las lesiones del tronco cerebral y en los enfermos en coma. La exploración del tamaño pupilar nos diagnostica lesiones del III par craneal (midriasis) o el Síndrome de *Horner* (miosis, ptosis, enoftalmos, y anhidrosis). Los reflejos fotomotor, corneal, óculo-cefálico y nauseoso se exploran sistemáticamente a diario, incluso varias veces, en la unidades de cuidados críticos. Los óculo-vestibulares y óculo-cardíaco se exploran con menos frecuencia, y son de obligada exploración en el diagnóstico de la muerte encefálica. No se conoce la importancia en el pronóstico del enfermo de la presencia de los reflejos corneo-mandibulares en los traumatismos craneoencefálicos. (39).

La resonancia magnética es la exploración radiológica que nos informará con más detalle de las características y localización de la lesión en el tronco encefálico. También, los potenciales evocados son útiles. Se solicitará un EEG sobre todo en los enfermos con alteraciones en los movimientos y en la consciencia. El análisis del LCR es solicitado en los procesos inflamatorios y enfermedades infecciosas. (40).

7. SÍNDROMES TOPOGRÁFICOS CLÁSICOS DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Además de las consideraciones generales reseñados con anterioridad, describiremos someramente las lesiones del tronco cerebral, en el bulbo, la protuberancia y los pedúnculos cerebrales y los síndromes correspondientes con parálisis alternas.

Las parálisis alternas son el déficit motor o sensitivo, de uno a varios pares craneales situados en el mismo lado de la lesión, y las parálisis contralaterales, también motora o sensitiva (hemiplejia o hemianestesia) por afectación de las vías de conducción.

7.1. Síndromes Bulbares

Los síndromes clásicos que vamos a exponer, de localización topográfica, corresponden a diversos aportes arteriales y son infrecuentes.

Las lesiones de la región antero-lateral del bulbo raquídeo, denominada para-mediana, afectan a los pares craneales bajos y ocasionan hemiplejia contralateral. El **Síndrome de Jackson**, descrito en 1872, es la parálisis alterna de localización más inferior. También, recibe el nombre de *hemiplejia ínfima*. Cursa con afectación del hipogloso, vago y hemiplejia contralateral. No se afecta el facial. Las estructuras comprometidas son el X y XII par y el haz piramidal.

En una lesión por encima de la descrita anteriormente, la vía pirami-

dal se afecta conjuntamente con la porción inferior del núcleo ambiguo. El núcleo ambiguo y el núcleo del fascículo solitario (columna de sustancia gris en el interior del bulbo) son el origen de los pares craneales IX, X y XI. Podemos diagnosticar el **Síndrome Avellis** si se observa parálisis del glossofaríngeo (IX par craneal), neumogástrico (X par craneal) homolateral (parálisis homolateral de la deglución) y hemiplejía contralateral. En el **Síndrome de Avellis**, descrito en 1891, las estructuras comprometidas son el X par, el haz espino-talámico y las fibras simpáticas. Los signos clínicos son: parálisis del paladar blando, síndrome de Horner homolateral, con disfonía y hemi-anestesia contralateral. En el **Síndrome de Smidt**, descrito en 1892, está también incluida la lesión del espinal (XI par craneal) con parálisis homolateral de los nervios mixtos IX, X y motor XI y hemiplejía contralateral.

Si la lesión está en la región postero-lateral del bulbo raquídeo se han descrito dos **Síndromes el de Wallenberg** y el de **Babinski-Nageotte**.

En el **Síndrome de Wallenberg**, la isquemia origina una zona de infarto de forma triangular, con base periférica y vértice central, que incluye las siguientes formaciones anatómicas: pedúnculo cerebeloso inferior, raíz descendente del trigémino, fascículo o haz espino-talámico, sustancia reticulada del bulbo y núcleo ambiguo. Las estructuras comprometidas son: los pares craneales V, VIII, IX y X, las fibras simpáticas, el haz espino-talámico, el pedúnculo cerebeloso inferior. La sintomatología resultante de esta afectación da lugar a un síndrome caracterizado por: hemiataxia, disociación siringomiélica de las sensibilidades en la cara, parálisis pálato-faríngeo-laríngea y Síndrome de Horner homolateral, y hemianestesia contralateral para las sensibilidades del haz espino-talámico, y a toda esta sintomatología se une una nistagmo y vértigo.

El **Síndrome de Wallenberg** se corresponde a una isquemia en el territorio irrigado por la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), la porción lateral del bulbo (núcleo y haz descendente del V par, núcleo ambiguo, núcleo y haz solitario, núcleos vestibulares, haz simpático descendente, núcleo *gracilis* y *cuneatus* y haz espino-talámico), vermis inferior y porción inferior de los hemisferios cerebelo-

sos. El Síndrome puede ser ocasionado por oclusión de la PICA o por obstrucción de la arteria vertebral a nivel intracraneal. Este síndrome es relativamente frecuente y sin duda, de los del tronco encefálico, el más homogéneo en cuanto presentación y evolución.

El **Síndrome de Babinski-Nageotte** cursa homolateralmente con: hemiataxía cerebelosa y síndrome de Horner, y contralateralmente con: hemiparesia y alteraciones sensitivas, además de nistagmos. Si, también a la exploración detectamos parálisis faríngeo-laríngea o glosio-faríngeo-laríngea se denomina como **Síndrome Cestan-Chenais**, descrito en 1906. (41-43)

En las lesiones del centro respiratorio bulbar se observa una respiración atáxica o de Biot. La respiración atáxica tiene un patrón respiratorio caótico, irregular en frecuencia y amplitud, con hipoventilación global. Suele preceder a una parada respiratoria inminente.

Es importante recordar la contribución, no solo por patriotismo, del Prof. **Antonio García Tapia** y la descripción de su síndrome con más detalle.

7.1.2. Síndrome de Tapia

El Síndrome de **Tapia**, fue descrito por el Prof. **Antonio García Tapia** (1875-1950), en 1904. **Antonio García Tapia** nació en Ayllon, Segovia, el 22 de mayo de 1875, hijo de un médico rural, estudió medicina en Madrid. Fue alumno interno en el Hospital Clínico de San Carlos, con el Prof. **José Ribera y Sans** (1852-1912). Se licenció en 1896 y estuvo en Filipinas como médico de la Armada, donde enfermó de fiebre amarilla. Poco después de restablecerse, fue destinado a Fernando Póo, por lo que solicitó la excedencia e inició su actividad profesional en Madrid, con **Luciano Barajas y Gallego** (1864-1920). Se formó en otorrinolaringología en Francia y Alemania, con **Marcel Lermoyez** (1858-1929), **Ottokar Freiherr von Chiari** (1853-1918), **Themistocles Glück** (1853-1942) y **Gustav Killian** (1860-1921). En 1906, ingresó como Médico en la Beneficencia Municipal de Madrid y leyó su Tesis Doctoral titulada “Esofagoscopia. Los cuerpos extraños del esófago”. Fue Médico del

Instituto de Terapéutica Operatoria fundado por **Federico Rubio y Gali** (1827-1902). Fundó el Sanatorio “Villa Luz”, en 1911, que se convirtió en un verdadero Instituto de Formación de Médicos Especialistas en Otorrinolaringología. Fue fundador de la Revista Española y Americana de Otorrinolaringología en 1910. Fue Presidente de la Academia Médico Quirúrgica y del Colegio de Médicos de Madrid. En 1918 ingreso en la Real Academia de Medicina. El discurso para la recepción pública fue “Las funciones de la laringe posterior y su exploración”. En 1922, en el Congreso de París pronunció una conferencia sobre el cáncer de laringe y su tratamiento mediante laringectomía, modificando la técnica de **Glück**. En 1926 obtuvo la Catedra de Otorrinolaringología de Madrid. Sus trabajos científicos estudian la anatomía de los centros nerviosos de la audición, del laberinto y del esófago. También, publicó artículos originales de fisiología y fisiopatología de la audición y del lenguaje, y de técnicas quirúrgicas del cáncer de laringe. Asimismo, editó biografías y patobiografías. **Gregorio Marañón** (1887-1960) comentó respecto a su valía profesional. “*Ha sido el que lo enseña todo: desde la teoría fisiológica más abstrusa hasta el modo de comportarse en el trato humano*”. Falleció en Madrid el 24 de septiembre de 1950.

En 1904, **Tapia** describió en la Academia Médico-Quirúrgica Española un síndrome de hemiparálisis del lado derecho de la laringe y de la lengua con parálisis del esternocleidomastoideo y del trapecio del mismo lado, seguido de hemiplejia total pasajera del lado izquierdo. Localizó la lesión anatómica en el tracto vagoespinal por debajo de la salida de los nervios que inervan el velo del paladar, estando afectados en ocasiones el espinal y el hipogloso. Lo observó en un torero que tenía una cornada en el ángulo de la mandíbula, parte lateral del cuello. El síndrome se caracteriza por parálisis unilateral de la lengua y de la cuerda vocal ipsilateral. Las lesiones afectan al núcleo o raíces del nervio vago y del hipogloso, y, por lo tanto hay parálisis del mismo lado de la faringe y laringe como corresponde a la lesión del X par y del mismo lado con atrofia de la lengua, por lesión del XII par. El síndrome de **Tapia** puede tener un origen periférico extracraneal, debido a lesión del nervio hipogloso y la rama laríngea recurrente del nervio vago, u originarse a nivel central, por lesión bulbar del núcleo ambiguo, núcleo del nervio hipogloso y tracto piramidal. (44-47)

Reseñamos algunos de sus aportaciones al respecto, y algunos párrafos de ellos: “*Varios casos de hemiparálisis de la laringe y de la lengua, acompañadas o no de parálisis del esternocleidomastoideo y el trapecio*”. (1906); “*Considerations sur le paralysies laryngies d`origen bulbaire*” (1945).

“*Desde que tuve el honor de exponer en el Congreso Internacional de 1906 los casos que había recogido y las razones que había creído encontrar para la constitución de un síndrome nuevo, he podido ver con gran satisfacción que éste ha ido haciendo adeptos a medida que se conocían observaciones nuevas o se publicaban artículos o tesis de doctorado, relativos a las parálisis asociadas de la laringe, en todas las cuales nuestro síndrome era aceptado. Yo considero un deber de gratitud consignar aquí los mucho que la vulgarización de este síndrome debe a la escuela de Lermoyez, quien en sus magistrales cursos del Hospital de San Antonio lo describe al lado de los síndromes clásicos*”. (Una observación más de hemiparálisis de la laringe y de la lengua sin parálisis del velo. Archivos de Rinología, Laringología, y Otolología. 21; 1910. Comunicación al III Congreso Español de O.R.L. Sevilla abril. 1910). (48)

“*...la especialidad laringológica es muy compleja y su campo se extiende en una zona que tanto pertenece a la jurisdicción del neurólogo como a la nuestra*”. (Algo acerca de las parálisis laríngeas de origen bulbar con ocasión de un caso clínico. Comunicación al III Congreso Español de O.R. L. Abril 1910. Este trabajo ha sido traducido al francés “*Considerations sur les paralysies laryngies d`origene bulbaire á propos d`un casde paralysie bilaterale de laryngé superieur et de l`hypoglosse*” y publicado en Archives Internationelles de Laringologie, septiembre, 30, 1910). (48)

Se ha descalificado el síndrome de **Tapia** debido a la variada descripción que se encuentra en los textos norteamericanos. La originalidad de este síndrome de parálisis alternante es que la lesión es extracraneal a nivel del cuello. Es un caso insólito; el asta del toro discurre bordeando la rama horizontal de la mandíbula derecha, origina una lesión de los nervios craneales XI y XII, asociada a parálisis de las cuerdas vocales del mismo lado, pero deja intacta la motilidad del velo del paladar, lo que hizo profundizar a **Tapia** en los conoci-

mientos anatómicos. También, la asociación de una hemiparesia diferida respecto al momento de la cogida del banderillero, sin duda debido a la contusión de la carótida derecha. La confusión sobre este síndrome viene de las lecturas no correctas de los artículos de Tapia, posteriores al original de 1905. (49-53)

En la literatura relacionada con la anestesiología y los cuidados críticos se han publicado algunos casos de síndrome de **Tapia** tras procedimientos quirúrgicos. El síndrome de **Tapia** se ha descrito como una complicación infrecuente de la intubación endotraqueal, después de cirugías de la cavidad oral, traumatología (cirugía artroscópica del hombro e intervenciones en la columna cervical), cirugía del tiroides, etc. Desde 1947 a septiembre de 2018, Kraus MB et al, han revisado 28 casos clínicos de parálisis del hipogloso, y 18 de síndrome de **Tapia** publicados en inglés. De ellos, 12 eran después de cirugía del hombro. (54). Bilbao I. et al., en 2016, reseñan un caso de síndrome de **Tapia** después de un trasplante de hígado. En el artículo señalan que se han publicado unos 70 casos clínicos con este síndrome, pero consideran que solo 54 cumplen los criterios de inclusión que definen el síndrome de **Tapia**. (55). Asimismo, coincidiendo con la pandemia del COVID-19, se han descrito tras intubaciones prolongadas y con la posición en decúbito prono para tratar el distress respiratorio, síndromes de **Tapia**. Se conoce un probable neurotropismo del SARS-CoV-2 y se ha descrito su presencia en bulbo raquídeo de enfermos infectados, como describiremos más adelante en el texto. (56-58)

Mumtaz S. et al., en 2018, describen un síndrome de **Tapia**, después de una extracción dental de la muela de juicio, que requirió intubación y taponamiento nasal bilateral durante cuatro días. Tras la extubación se observó disfonía y desviación de la lengua hacia el lado derecho. (59). Cariati P. et al., insisten en la importancia de la realización de una endoscopia de la vía aérea para confirmar el diagnóstico, que evitaría la resonancia magnética, la electromiografía, y las exploraciones radiológicas de deglución con bario. (60)

Se han descrito casos clínicos similares de síndrome de **Tapia** en publicaciones de cirugía oral y maxilofacial por Dearing J, en 1998, después de una extracción del tercer molar; Kashyap SA et al, en

2010, en el postoperatorio de una fijación de una fractura de la mandíbula; Ota N et al, en 2013, en cirugía ortognática. También se han publicado casos clínicos después de rinoseptoplastias y cirugía plástica cosmética malar. (61-68)

La afectación del vago y del hipogloso suele recuperarse a los tres meses. En la patogenia de este síndrome de **Tapia** periférico, los factores de riesgo implicados son: realización de una laringoscopia incorrecta, hiperextensión excesiva de la columna cervical, presión sobre la tráquea del balón de neumotaponamiento del tubo endotraqueal excesivamente inflado, posición del balón de neumotaponamiento en la laringe, compresión prolongada del taponamiento faríngeo-laríngeo, extubación con el balón de neumotaponamiento inflado. Se ha descrito este síndrome tras intubación endotraqueal oral o nasal. El balón de neumotaponamiento comprime la rama anterior del nervio laríngeo inferior. Es más frecuente la lesión del recurrente laríngeo izquierdo en síndrome de **Tapia**. (69-73)

El XII par craneal emerge del cráneo por el conducto del hipogloso y el X lo hace por el foramen rasgado posterior. Al salir al espacio retroestileo, el nervio hipogloso se cruza con el nervio vago en la porción lateral del proceso transversal del atlas, quedando después en proximidad ambos nervios a nivel de la fosa piriforme. Brain A, en 1995, señaló la posibilidad de lesión del hipogloso, compresión /neuropraxia, en el cuerno o asta mayor del hioides por inflar excesivamente el balón de neumotaponamiento. La lesión del nervio vago, X par, es por presión o estiramiento durante su trayecto para inervar la epiglotis y el área supraglótica. El X como el XII par craneal se cruzan cerca de la apófisis transversa de la primera vértebra cervical. La hiperextensión excesiva del cuello puede estirar ambos nervios ocasionando una neuropraxia. (74). Wadelek J et al, en 2012, publicaron un síndrome de **Tapia** después de una cirugía artroscópica del hombro con anestesia general y mascarilla laríngea. Con la mascarilla laríngea se han descrito afectaciones de los nervios hipogloso, lingual y recurrente laríngeo. (75)

Krasnianski M et al, describieron un síndrome de **Tapia** de origen central en un paciente con un hemangiosarcoma metastático. Las lesiones en el síndrome central están localizadas en el núcleo ambi-

guo, núcleo del nervio hipogloso, y haz piramidal. Es menos frecuente el síndrome central, que el periférico (76). Shim YW et al, en 2021, describen un caso un síndrome de **Tapia** central en un enfermo con un aneurisma disecante de la arteria vertebral, que debutó con una parálisis unilateral del hipogloso y vago, con hemiparesia e hipoestesia contralateral. (77)

En el síndrome de **Tapia** periférico la lesión es por trauma directo en el hipogloso y recurrente laríngeo en la base de la lengua y en la fosa piramidal durante cirugías que requieren intubación endotraqueal o hipertensión de la columna cervical. (64-65)

Sánchez-Solechero et al., en 2019, publican una enferma con un paraganglioma yugular que debuta con un síndrome de **Tapia**. Los paragangliomas de cabeza y cuello suelen expandirse hacia zonas de menor resistencia, como son los espacios vasculares o los agujeros foraminales, en el caso de los autores el agujero yugular. Pueden manifestarse con el **síndrome de Vernet** (IX, X, y XI pares craneales), **síndrome de Collet-Sicard** (IX, X, XI y XII pares craneales). (78)

El tratamiento se fundamenta en la administración de corticosteroides, rehabilitación de la función de la deglución, logopedia, ejercicios de propiocepción, etc. De Luca P et al., tienen un protocolo de rehabilitación que recomendamos aplicar en el síndrome de **Tapia**. Aktas y Boga han propuesto una clasificación del síndrome de **Tapia** en, leve, moderado y grave y su tratamiento correspondiente con o sin corticosteroides. (79-80)

En el últimos años se han publicado más casos clínicos al conocerse mejor el síndrome de **Tapia** periférico, aunque en el título del artículo se omita el nombre de **Tapia**. (81-94)

7.2. Síndromes de la Protuberancia

El **Síndrome de Millard-Gubler**, descrito en 1856, se origina por lesiones hemilaterales de la protuberancia, en su porción anteromedial. Cursa con parálisis homolateral del facial y hemiplejía con-

tralateral. El **Síndrome de Foville**, descrito en 1858, consiste en la sintomatología anterior con parálisis del motor ocular externo. En las lesiones de la protuberancia, en ocasiones se observa el **Síndrome de Brissaud**, donde no hay parálisis del facial, solo espasmos del mismo, del mismo lado de la lesión, y con hemiplejía contralateral. En el **Síndrome de Foville-Millard-Gubler** las estructuras anatómicas comprometidas son el VII y VI par y el haz piramidal. La sintomatología es: parálisis facial periférica y del recto externo con hemiplejía contralateral. En ocasiones, parálisis de la mirada conjugada al lado lesionado.

Las lesiones de la protuberancia pueden cursar con síndromes alternos puramente sensitivos, sin alteración motora, con anestesia corporal contralateral y anestesia facial del mismo lado de la lesión.

Los síndromes topográficos de las lesiones de la protuberancia, además de los reseñados son:

- a) **Marie Foix**, la estructura anatómica comprometida es el V par, el lemnisco medial, y el pedúnculo cerebeloso medio. Los signos clínicos de la exploración son: hipoestesia fácial y disimetría homolateral e hipoalgesia del hemicuerpo contralateral.
- b) **Dejerine**, la estructura comprometida es el haz piramidal uni o bilateral. Los signos clínicos son: hemiplejía contralateral o cuadriplejía.

Las lesiones laterales de la calota protuberancial pueden provocar trastornos de la motilidad extrínseca de los ojos: nistagmus horizontal hacia el mismo lado de la lesión o parálisis de la desviación conjugada de los ojos, también hacia el lado lesionado. También hay alucinaciones en las lesiones de la protuberancia, por la afectación de la musculatura extrínseca de los ojos, que impide la visión de los planos del espacio en profundidad. El paciente percibe los objetos deformados y en planos distintos de los reales. Asimismo, en las lesiones bulbo-protuberancia hay alteraciones del lenguaje, disartria. Estas alteraciones del lenguaje pueden ser por lesión de los núcleos del hipogloso o por alteración de la integración de las sinergias motoras de la fonación. Para diagnosticar la causa de esta alteración en el lenguaje, se exploran los músculos de la lengua. Si hay amio-

trofia y parálisis lingual, la localización anatómica de la disartria está en el núcleo del hipogloso. Por el contrario, si la motilidad y el trismo de la lengua están conservadas la localización de la lesión es supranuclear. (11) (35) (41-43)

En las lesiones en la protuberancia la respiración puede ser apnéutica. Ésta se caracteriza por una inspiración profunda detenida en fase de máxima inspiración durante 10-15 segundos, y posterior espiración, repitiéndose cíclicamente.

7.3. Síndromes Pedunculares. (Mesencefalo)

En las lesiones en el pie del pedúnculo cerebral hay un síndrome alterno. Es el clásico **Síndrome de Weber** o hemiplejía alterna superior, descrita en 1863. Su sintomatología consiste en la parálisis del nervio motor ocular común con hemiplejía contralateral. La estructura anatómica comprometida es el III par y el haz piramidal.

Si la lesión engloba el núcleo rojo se manifiesta en clínica por la presencia de síndromes extrapiramidales. En el síndrome inferior del núcleo rojo en la exploración clínica encontraremos una paresia del motor ocular común homolateral a la lesión y alteraciones extrapiramidales en el lado contralateral (hemiataxia, hemitemblor) y hemiparesia sin signos de Babinski y solo con un ligero aumento del tono muscular. Cuando encontremos además hipercinesias coreiformes, se denomina **Síndrome de Benedikt**. En resumen en el **Síndrome de Benedikt**, descrito en 1889, la estructura comprometida incluye el III par craneal, el núcleo rojo, tubérculos cuadrigéminos, y el haz piramidal. Los signos clínicos son: oftalmoplejía, dismetría, temblor intencional, y piramidalismo contralateral.

En el **Síndrome de Claude**, descrito en 1912, las estructuras anatómicas comprometidas son: el III par, el núcleo rojo y los tubérculos cuadrigéminos. Los signos clínicos que presentan estos enfermos son: oftalmoplejía, dismetría, y temblor intencional contralateral.

En el síndrome superior del núcleo rojo no hay alteración de la motilidad ocular por afectación del motor ocular común, y suelen detec-

tarse ligeras alteraciones de las sensibilidades del mismo lado que las manifestaciones motoras.

La oftalmoplejia internuclear consiste en la imposibilidad de un globo ocular para dirigirse hacia dentro, hacia la posición extrema nasal o medial, durante los movimientos de desplazamiento lateral de la mirada, sin afectación de otro tipo de motilidad, extrínseca o intrínseca. Se suele acompañar de nistagmus en el otro globo ocular cuando está en abducción. Se parece a una parálisis aislada del músculo recto interno, pero puede demostrarse que no es así por qué se conserva normal el movimiento de adducción del ojo en la convergencia de la mirada. Se debe a una lesión de la cintilla longitudinal posterior del lado opuesto al ojo afectado.

Si la cintilla longitudinal posterior se lesiona bilateralmente en los tubérculos cuadrigéminos, se produce una imposibilidad para la desviación conjugada de los ojos en el plano vertical, sobre todo y de manera más evidente, en la mirada hacia arriba. Este hallazgo en la exploración se denomina **signo de Parinaud**, descrito en 1883. En las lesiones del pedúnculo, **Jean Lhermitte** (1887-1959) describió la existencia de alucinaciones (visión de objetos, animales, personas muy organizadas y que tienen una gran sensación de realidad para el enfermo).

Las lesiones mesencefálicas bajas o pontinas altas (tegmentales) y la hipertensión intracraneal pueden cursar con hiperventilación neurógena central. Es una hiperventilación con inspiración y espiración forzada, rápida y mantenida. Es muy importante diferenciar este patrón respiratorio con la hiperventilación reactiva a hipoxia o alteraciones metabólicas. (11) (35) (41-43)

8. ANESTESIA BULBAR

La inervación del ojo es motora, sensitiva y del sistema nervioso autónomo. Los músculos del ojo están inervados por los pares craneales oculomotor (III), troclear (IV) y motor ocular externo (VI). La inervación del sistema nervioso autónomo proviene de las fibras parasimpáticas que nacen en el núcleo accesorio del oculomotor (Edinger-Westphal) en el mesencefalo, discurren con éste hasta el ganglio ciliar donde hacen sinápsis con la segunda neurona, la cual actúa sobre el músculo ciliar y el constrictor pupilar. El ganglio ciliar posee dos raíces más, una simpática y otra sensitiva, que son ramas sensitivos aferentes al nervio nasociliar de V1 (rama oftálmica del trigémino). (95)

Las técnicas de anestesia regional en oftalmología son: la retrobulbar (intraconal), la peribulbar (extraconal), la subtenoniana, la subconjuntival y la tópica.

En la anestesia regional subtenoniana el anestésico local se deposita en un espacio entre la cápsula de Tenon y la esclerótica y se anestesian los nervios ciliares cortos y largos. La anestesia tópica es la técnica más utilizada en EEUU. Se emplea en el 61% de las cirugías de catarata y trabeculectomias (el 8% en 1995 y el 51% en el año 2000). En el Reino Unido y Europa la técnica más empleada es la subtenoniana. (96-97)

Una complicación poco frecuente de los bloqueos regionales en la cirugía oftalmológica es la anestesia del tronco del encéfalo. Es una complicación grave, que se caracteriza por: alteración de la consciencia

cia, dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica, y oftalmoplejía contralateral. Estos signos clínicos suelen aparecer a los 5-20 minutos de la realización del bloqueo.

El globo ocular está situado en el interior de la órbita. La pared media de ésta es paralela al plano sagital, mientras que la pared lateral se dirige postero-medialmente hacia el ápex formando un ángulo de 45° con la pared medial. El aparato lacrimal se halla en íntima relación con la pared medial orbitaria. Los cuatro músculos rectos forman un cono muscular en cuyo interior discurren: el nervio óptico, la arteria y vena central de la retina y el ganglio ciliar. El músculo recto superior, inferior e interno y el músculo oblicuo inferior están inervados desde dentro del cono por el III par craneal o nervio motor ocular común. El músculo recto externo, también desde dentro, esta inervado por el VI par o motor ocular externo, mientras que el músculo oblicuo superior recibe su inervación del IV par craneal o nervio tróclea o patético desde fuera del cono muscular haciéndolo más difícil de bloquear tras el bloqueo retrobulbar. El nervio óptico entra en la órbita envuelto de duramadre. El espacio subaracnoideo del nervio óptico se continúa con el espacio entre aracnoides y piamadre que cubre el encéfalo. Este dato anatómico es el que explica el riesgo de inyección subaracnoidea, y de tener una anestesia espinal total, pero que en realidad es anestesia del tronco cerebral, donde están los núcleos de los pares craneales, centro respiratorio, etc. Esta complicación se debe a la inyección del anestésico local en la vaina del nervio óptico, con propagación al interior del líquido cefalorraquídeo. El tronco cerebral se expone a las altas concentraciones del anestésico local empleado en la anestesia retrobulbar.

La sensibilidad de la córnea y de la conjuntiva perilimbal la conduce el nervio nasociliar (VI) que tiene un recorrido dentro del cono. La sensibilidad de la conjuntiva más periférica la determinan los nervios lagrimal (V1), frontal (V1) e infraorbitario (V2) que tienen recorridos extraconales.

Esta complicación, anestesia bulbar, tiene una incidencia del 0,0044% - 0,27%. Es más frecuente con la anestesia retrobulbar que con la peribulbar. La incidencia de anestesia bulbar puede alcanzar en algu-

nas series el 0,8 %, si se utilizan agujas largas en la anestesia retrobulbar. En el periodo comprendido desde 1980 a 2000, las reclamaciones por esta complicación en EEUU fueron ocho. Aunque solo en una se pudo evidenciar que la causa de la parada cardiaca era por el bloqueo, en las otras siete, los fármacos utilizados en la sedación del enfermo pudieron ser la causa de la parada.

La anestesia bulbar es debida a la inyección del anestésico local dentro de las vainas de la duramadre que rodean la porción intra orbitaria del nervio óptico. El anestésico local alcanza el quiasma óptico y el tronco del encéfalo. Diversos autores, han demostrado en cadáveres cómo el contraste administrado en la vaina alcanza el mesencéfalo, y la protuberancia.

La sintomatología de esta complicación es: alteración de la consciencia (agitación, confusión, ausencia de respuesta a las órdenes verbales), apnea, inestabilidad hemodinámica (hipotensión arterial, bradicardia e incluso asistolia), escalofríos, con amaurosis y oftalmoplegía del ojo contralateral. Puede haber convulsiones secundarias a la hipoxia. Estos síntomas y signos suelen comenzar a los 5-10 minutos después de realizar el bloqueo. Sin embargo, los mismos pueden aparecer a los 20 minutos, dependiendo de la anatomía de la órbita, del volumen de anestésico local empleado, y de la velocidad de difusión. El pronóstico de esta complicación es bueno si se inicia precozmente la ventilación artificial y el tratamiento hemodinámico con inotrópicos.

Se ha publicado un caso clínico de esta complicación, con hipertensión arterial, pérdida de la audición, trastornos de la palabra y dilatación pupilar en el ojo contralateral. En este caso se afectaron el VIII y XII par craneal. La explicación es que el anestésico local llegó, a través de un plano subdural, a la porción lateral del quiasma óptico y al hipotálamo bloqueando las eferencias parasimpáticas, con una manifestación excesiva de la actividad simpática. (97)

La apnea se produce alrededor de los 10-20 minutos de la inyección y se resuelve a los 30 – 60 minutos, con soporte ventilatorio. Para evitar esta complicación la aguja no debe rebasar los 31 mm de profundidad y evitar el contacto con los músculos periorculares. La aguja

recomendada para realizar esta técnica es 25G, 31 mm de longitud y con una punta no cortante. Se recomienda realizar el “*test de wiggle*”. Que consiste en mover la aguja en posición retrobulbar horizontalmente y si observamos rotación del globo ocular, ello sugiere que la esclerótica, el nervio óptico o los músculos extraoculares pueden haber sido lesionados con la aguja. El tratamiento, a cargo del anes-
tesiólogo, debe contar con las medidas de reanimación cardiopulmo-
nar habituales (ABC; *airway, breathing, circulation*) oxigenoterapia,
intubación, fluidoterapia, etc. conseguirá controlar esta complica-
ción. (98–103)

Waters B et al., en 2017, publican un caso clínico excepcional de una anestesia del tronco del encéfalo, tras la infiltración local con 20 ml de lidocaína al 2%, en una mujer con una fistula de líquido cefalorraquídeo después de una craneotomía occipital. Inmediatamente después de la infiltración se observó dificultad respiratoria, disartria, estridor, desaturación periférica de oxígeno, dilatación pupilar, etc. La lidocaína difundió al líquido cefalorraquídeo, afectando a los pares craneales III, IX, X, XII, vía cortico-espinal, etc., en una difusión del anestésico local rostro-caudal. Okuda Y et al., describieron un caso similar después de la infiltración del nervio occipital en una enferma, sin hueso occipital, para el tratamiento de una cefalea. (104-109)

9. SÍNDROME DE HORNER COMPLICACIÓN DE LA ANALGESIA EPIDURAL

El **síndrome de Horner** se caracteriza por ptosis (parálisis músculo de *Muller*), miosis (parálisis del músculo dilatador del iris), con respuesta normal a la luz, enoftalmos por defecto visual de la ptosis, anhidrosis por denervación de las fibras sudomotoras y vasodilatación. El **síndrome de Horner** es debido a un bloqueo alto de las fibras simpáticas (C8-T1) a nivel central o periférico, pudiendo encontrar fibras procedentes de T1 a T4 que hacen sinápsis en el ganglio cervical. Estas fibras pasan desde el ganglio cervical inferior al medio y superior, y desde allí, tras decusarse, siguen el recorrido de las arterias carótida interna y externa para inervar el músculo liso y glándulas de la cara y los músculos de *Muller* y dilatador de la pupila.

El **síndrome de Horner** es una complicación de la anestesia epidural que aparece más frecuentemente en pacientes obstétricas debido a los cambios fisiológicos y anatómicos del embarazo. La incidencia de **síndrome de Horner** en la analgesia epidural para trabajo de parto es del 1,3% y del 4% en la anestesia para cesárea. Se puede asociar el **síndrome de Horner** a parálisis unilateral del plexo braquial. Tiene una resolución espontánea al cabo de pocas horas.

El **síndrome de Horner** se debe a una lesión óculo-simpática por bloqueo de las fibras nerviosas a nivel central (hipotálamo, tronco del encefalo y medula cervical) o puede tener una etiología periférica, pudiendo ser preganglionar (médula cervico-torácica, ápex pulmonar, mediastino, región cervical anterior), que es donde actúa la

anestesia epidural, o postganglionar (ganglio cervical superior, arteria carótida, base del cráneo, seno cavernoso).

Los mecanismos que pueden producir un **síndrome de Horner** después de la anestesia epidural son:

- Extensión cefálica del anestésico local por inyección rápida del anestésico local, posición del paciente, disminución del volumen del espacio epidural, y por mayor sensibilidad de las fibras simpáticas preganglionares (fibras tipo B) a los anestésicos locales.
- (110)

10. ALTERACIONES DE LA CONSCIENCIA

Los enfermos con patología del tronco del encéfalo debutan con alteraciones de la consciencia e insuficiencia respiratoria y cardiovascular. El sistema reticular constituye un auténtico centro de la vigilia y el despertar. La destrucción de estas zonas, especialmente de las activadoras o excitadoras, conduce a un estado de pérdida de la consciencia y de la sub-reactividad por ausencia de “encendido” de la corteza (proyecciones ascendentes) así como a trastornos del tono (hipertonías o rigideces de descerebración) y alteraciones de la motilidad. Las alteraciones de la consciencia podrían localizarse más selectivamente en las zonas altas del tronco (sector superior o mesencefálico de las estructuras activadoras) en tanto que las del tono y motilidad en las más caudales. Las lesiones difusas e intensas de la corteza e hipotalámicas provocan también situaciones de subreactividad, por las conexiones con el sistema reticular. Más adelante describiremos algunas de las lesiones selectivas (mutismo acinético, *locked-in*). Las conexiones de estas formaciones activadoras e inhibitoras con los centros del sistema reticular que intervienen en funciones vitales, explica que en las lesiones de la formación reticular, no solo se altera la consciencia (proyecciones ascendentes), el tono y la motilidad (proyecciones descendentes) sino también las funciones vitales (centros del sistema reticular) ocasionando alteraciones de la respiración, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, etc.

La consciencia, se puede definir como la capacidad del individuo de tener conocimiento de sí mismo y del medio que le rodea. La consciencia tiene dos componentes: la capacidad para estar despierto

(estado de alerta o vigilancia sustrato SRAA y di- encéfalo) y el conjunto de las funciones mentales y cognitivas (contenido de la consciencia). (36-37)

La normalidad de la consciencia requiere la estimulación del tegmento de la protuberancia, mesencéfalo, hipotálamo posterior y tálamo, y su proyección hacia la corteza cerebral para su procesamiento. Este sistema de proyección se denomina sistema reticular activador ascendente (SRAA). El sustrato de la consciencia es la interacción funcional entre una corteza cerebral íntegra y el SRAA. La consciencia depende de un SRAA intacto en el tronco encefálico y el tálamo adyacente, el que actúa como elemento de reactividad o de despertar de la consciencia, y de una corteza cerebral funcionando en ambos hemisferios, la que determina el contenido de esa consciencia.

El sistema reticular activador ascendente controla el ciclo vigilia-sueño, e incluye varios núcleos, la mayoría de ellos localizados en la protuberancia y en el tegmento del mesencéfalo: complejo rafe rostral, núcleo parabraquial, núcleo del tegmento laterodorsal, *locus coeruleus*, núcleo *pontis oralis*, mesencéfalo basal, y el tálamo. Las neuronas mono-aminérgicas tienen conexión directa con la corteza cerebral y están inhibidas durante el sueño profundo. Los núcleos colinérgicos pedúnculo-pontinos y del tegmento laterodorsal están conectados de manera indirecta a la corteza por el tálamo, y están activos durante la fase REM (*rapid eye movements*) del sueño. Estas vías están moduladas por las neuronas hipotalámicas. (35-37)

Las alteraciones de la consciencia agudas, globales y graves pueden ser debidas a:

- Una disfunción multifocal difusa y extensa de la corteza cerebral. La sustancia gris cortical sufre una destrucción difusa y aguda, lo que lesiona los circuitos excitatorios fisiológicos de retroalimentación cortico-subcorticales, con inhibición transitoria y profunda de los mecanismos automáticos del tronco del encéfalo. Es como un shock reticular agudo por debajo de la lesión.
- Una lesión directa del tronco del encéfalo superior paramediano y del sistema reticular activador ascendente diencefálico postero-inferior, que bloquea la actividad normal de la corteza. Desde el

punto de vista anatómico las estructuras afectadas se localizan en la sustancia gris paramediana y se extienden desde el núcleo parabraquial del tegmento pontino hasta el hipocampo ventro-posterior y el área pretectum adyacente.

- La desconexión difusa entre la corteza y los mecanismos activadores subcorticales. Desde el punto de vista fisiopatológico los efectos son similares a la de los dos apartados anteriores.
- Los trastornos difusos, son de origen metabólico, afectan de manera simultánea los mecanismos del despertar tanto corticales como subcorticales, aunque en grado diferente según la causa.

La alteración de la consciencia se puede producir por dos tipos de lesiones:

- 1 Las que afectan el contenido de la consciencia (las funciones mentales cognitivas y afectivas), cuyo sustrato anatómico está en la corteza cerebral. Pueden ser parciales, por lesiones focales de la corteza, ocasionando afasia, agnosia y apraxia. También, pueden ser globales, dando lugar al deterioro cognitivo y demencia cuando el curso es crónico; y al síndrome confusional agudo.
- 2 Las que actúan sobre el sistema de alerta, sistema reticular activador ascendente. Los estados que podemos ver observan van desde la alerta al coma.

- Alerta: es el estado del sujeto sano en vigilia o sueño fisiológico (se despierta con facilidad).
- Obnubilación: reducción leve-moderada del nivel de consciencia. La persona puede ser despertada mediante estímulos dolorosos siendo capaz de responder de manera tardía pero adecuada a los estímulos verbales.
- Confusión: estado donde además de la obnubilación, el paciente es incapaz de pensar con la claridad y rapidez habituales, tiene defectos de atención, su pensamiento es incoherente y pueden aparecer periodos de irritabilidad o excitabilidad acompañados de ligera somnolencia diurna matutina, con tendencia a presentar marcadas fluctuaciones.
- Estupor: donde se observa disminución del nivel de consciencia. La persona sólo puede despertarse mediante estímulos vigorosos mantenidos y sus respuestas son lentas e incoherentes.

- Coma: estado en el que existe ausencia de consciencia, o de conocimiento del ambiente y de sí mismo, a pesar de que el sujeto sea estimulado externamente. Las etiologías del coma son: Trastornos difusos o multifocales de la corteza cerebral (intoxicaciones, trastornos metabólicos y enfermedades sistémicas, infecciones, trastornos neuronales y gliales primarios); Lesiones estructurales (supratentoriales, infratentoriales). El coma se caracteriza por una pérdida ininterrumpida de la capacidad de despertar. Los ojos están cerrados, desaparecen los ciclos de sueño-vigilia y ni siquiera la estimulación enérgica produce indicios de una reacción fisiológica apropiada. En el mejor de los casos solo se obtiene respuestas reflejas. (35-37) (111)

El coma es un estado en el que existe ausencia de consciencia, o de conocimiento del ambiente y de sí mismo, a pesar de que el sujeto sea estimulado externamente. Pueden existir respuestas espinales. Algunos autores consideran que es mejor describir con detalle la respuesta clínica al estímulo para evitar confusiones.

En los enfermos con disminución del nivel de consciencia existen cinco elementos semiológicos básicos en la exploración neurológica (nivel de consciencia, patrón respiratorio, tamaño y reactividad pupilar, motilidad ocular extrínseca y respuestas motoras). El nivel de consciencia, la profundidad del coma; van del estupor, o la letargia, al coma (escala de Glasgow). Respecto al patrón respiratorio señalamos que la respiración de *Cheyne-Stokes* consiste en un patrón periódico y regular entre hiperventilación e hipoventilación. La amplitud y la frecuencia respiratorias van aumentando de manera progresiva hasta un límite y después disminuyen hasta la apnea. Este patrón respiratorio puede ir acompañado de modificaciones en el estado de alerta, diámetro pupilar o frecuencia cardíaca. Cuando observamos este patrón respiratorio, éste suele reflejar una disfunción hemisférica bilateral, sobre todo en el diencéfalo y con mucha frecuencia lesiones estructurales. En las lesiones del cerebro medio existe hiperventilación central neurogénica, un estado de taquipnea. Este tipo de hiperventilación se distingue de la respiración de *Kussmaul*, de la acidosis metabólica, por una intensa y activa contracción espiratoria de la parte inferior de la pared torácica. En la respiración de *Kussmaul*, la espiración suele ser pasiva si la vía aérea del

paciente está permeable. En las lesiones de la protuberancia la respiración es eupneica, más normal. En las lesiones bulbares la respiración es irregular, tanto en frecuencia como en profundidad, es una respiración atáxica. Los reflejos vestíbulo-oculares se encuentran notablemente aumentados, se obtienen más fácilmente, en las lesiones del tálamo, a causa de la afectación de las vías corticales descendentes, capaces de fijar la mirada a voluntad o de fijar un objeto. Estas vías suprimen normalmente los movimientos oculares inducidos en el laberinto. Este reflejo disminuye en las lesiones del cerebro medio y desaparece en las lesiones de la protuberancia y bulbo. En las lesiones del tálamo las pupilas son pequeñas, 2 mm, y reaccionan a la luz. En las lesiones del, *midbrain* o mesencéfalo, las pupilas son de tamaño medio, 4 mm, y fijas no reaccionan a la luz. En las lesiones de la protuberancia las pupilas son de tamaño mediano y fijas. Igual ocurre en las lesiones del bulbo o medula oblonga. Las respuestas motoras en lesiones del tálamo son un ligero aumento del tono muscular, llamado “*gegenhalten*” (*gegen* contra y *halten* sostener). Consiste en un aumento de la resistencia a los movimientos pasivos, tanto de los músculos flexores y de los extensores. Esta rigidez aumenta hasta la postura de decorticación (brazos en flexión, piernas en extensión) en el último estadio talámico. Finalmente, aparece una mayor rigidez en el estado descerebrado (brazos y piernas en extensión), cuando la lesión está en el mesencéfalo. Cuando la disfunción es en la protuberancia, disminuye la rigidez de descerebración, a medida que se va destruyendo el haz retículo protuberancial, que colabora en este estado hipertónico. En una lesión de la parte caudal de la protuberancia y en la del bulbo existe flacidez, una gran hipotonía. (112)

La resonancia magnética detecta las lesiones estructurales del tronco del encéfalo, fundamentalmente las de la protuberancia-pedúnculos cerebrales y del tegmento del mesencéfalo. Los potenciales evocados somato-sensoriales (SSEP) analizan la conducción desde el nervio periférico (N9) a la corteza somato-sensorial (N20) a través del tronco del encéfalo (P14). La sedación farmacológica aumenta las latencias y disminuye las amplitudes de los potenciales evocados de manera dosis dependiente. La amplitud con las dosis bajas-moderadas de fármacos utilizadas habitualmente en las unidades de críticos no se suelen modificar. Los tiempos de conducción intracraneal y de

conducción de la protuberancia se analizan midiendo las latencias entre los picos de P14-N20 en los SSEP, y la latencia entre los picos de III-V en los potenciales evocados auditivos. Después de una parada cardiorrespiratoria, los potenciales evocados auditivos no son útiles para valorar el pronóstico. En los traumatismos craneoencefálicos, si los potenciales evocados auditivos están preservados, esto se asocia a un mejor pronóstico. La onda I puede desaparecer si existe lesión del nervio auditivo (traumática o por anoxia). La reactividad del EEG a los estímulos auditivos, visuales o nociceptivos después de una parada cardíaca tiene valor pronóstico. La ausencia de los mismos se suele asociar con un peor pronóstico. La ausencia de reactividad puede ser debida a disfunción de las conexiones entre el tálamo y el tronco del encéfalo o del sistema reticular activador ascendente. Las conexiones entre el facial y el trigémino se valoran con el análisis electrofisiológico del reflejo de parpadeo (*blink*), aunque, en los enfermos en coma no tiene valor pronóstico. (35)

11. NEUMOENCEFALO A TENSION

Una etiología de la disminución del nivel de consciencia en el postoperatorio de la cirugía infratentorial, fosa posterior, realizada en posición sentada y también en los traumatismos craneoencefálicos es el neumocéfalo a tensión.

La anestesia general con óxido nítrico aumenta la presión intracraneal al incrementar el flujo sanguíneo cerebral. El óxido nítrico puede estar implicado en la patogenia del neumocéfalo a tensión. En determinadas circunstancias, cirugía infratentorial, el aire puede ser atrapado dentro de la calota craneal. El óxido nítrico es treinta veces más soluble que el nitrógeno, difunde más rápidamente en un espacio aéreo que lo que tarda el nitrógeno en salir. Así, Eger y Saidman han demostrado que el volumen intrapleurar de gas se dobla a los 10 minutos y se triplica a los 45 minutos con la administración de óxido nítrico al 70%-80%. La importancia clínica de esta evidencia, se comprueba al observar cómo aumenta la presión intracraneal, cuando se administra óxido nítrico al 60%-70% una vez cerrada la duramadre y con la existencia de aire intracraneal demostrado con la TAC. Evitaremos el óxido nítrico si hay aire dentro del cráneo. En caso de reintervención en neurocirugía, con aire en el cráneo, recomendamos no usar óxido nítrico hasta pasadas una o dos semanas. (113-114)

En la cirugía por patología infratentorial en posición sentada, se suele drenar líquido cefalorraquídeo, administrar corticoides y manitol, y se hiperventila al paciente, para disminuir el volumen cerebral y facilitar el acceso quirúrgico. En esta situación, puede entrar aire

en la cavidad craneal. Aunque, es más frecuente el neumoencéfalo en cirugía en posición sentada también se puede observar con la posición supina. En el postoperatorio de estas cirugías infratentoriales, el edema cerebral, la formación de líquido cefalorraquídeo, y el aire atrapado entre la aracnoides y la duramadre ocasionan el aumento de la presión intracraneal. Como hemos reseñado, el óxido nitroso aumenta más la presión intracraneal. Cuando realizábamos neumoencefalografías, se observaba que el aumento de la presión intracraneal tenía su efecto máximo a los 10 minutos de administrar el óxido nitroso. Cuando cesábamos la administración del óxido nitroso volvía la presión intracraneal a sus valores basales a los 10 minutos. Sin embargo, la sintomatología del neumoencéfalo persistía durante una hora y media después de finalizar la administración del óxido nitroso. La clínica característica del neumoencéfalo en el postoperatorio, es un retraso en la recuperación del nivel de consciencia, y el deterioro de la exploración neurológica. Incluso se han publicado casos de herniación cerebral. Es importante el diagnóstico precoz de esta complicación y su prevención. Con este último objetivo, se ha utilizado la irrigación con suero salino fisiológico a través de un catéter subdural para expulsar el aire cuando estamos cerrando la duramadre. También, finalizar la administración de óxido nitroso unos 15 minutos antes del cierre de la duramadre. Asimismo, en esta misma línea de prevención del neumoencéfalo a tensión se recomienda permitir mediante la elevación de la presión parcial de anhídrido carbónico, para que el volumen cerebral aumente de tamaño, y así desplazar el aire. El aire permanece en la cavidad craneal durante unas dos semanas después de la cirugía. (115- 127)

En el capítulo de la muerte encefálica describiremos otras enfermedades que cursan con alteraciones de la consciencia (síndrome vegetativo, *locked-in*, estado minimamente consciente, muerte encefálica, etc).

12. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. DISAUTONOMÍAS

El sistema nervioso autónomo está compuesto por el simpático (medula espinal D1-L3) y parasimpático - núcleo del III par craneal, (Edinger Westphal), VII, IX, y X par craneal, médula espinal sacra (S2-S4).

Las lesiones del tronco del encéfalo originan alteraciones en el sistema nervioso autónomo. Estas disautonomías pueden ser letales. Las arritmias cardíacas, frecuentes en los ictus del tronco, se asocian con un aumento de la mortalidad. La hipertensión intracraneal y secundariamente la lesión del tronco alteran ambas el control del sistema parasimpático y pueden ocasionar una tormenta simpática. En la muerte encefálica desaparece el tono vasomotor y se altera la contractilidad del miocardio. La exploración del sistema nervioso autónomo básica incluye la detección de las variaciones en la frecuencia cardíaca y en la tensión arterial que sugieran disautonomía. La ausencia de las mismas, no excluye que exista disautonomía. El análisis espectral de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial es más útil. La variación de las bandas de alta frecuencia (0,15 a 0,4 Hz) en la frecuencia cardíaca refleja principalmente el tono parasimpático. La variabilidad en las bandas de baja frecuencia (0,04 a 0,15 Hz) expresa actividad simpática. La relación baja frecuencia/alta frecuencia expresa el balance simpático-vagal. El análisis espectral permite estudiar la actividad del sistema simpático, parasimpático y de los barorreceptores en reposo y durante la estimulación. La maniobra de Valsalva, las pruebas de presión con frío (*cold pressure test*) y los test farmacológicos con clonidina o yohimbina permiten valorar el siste-

ma nervioso autónomo. Su utilización en las unidades de cuidados críticos es muy difícil. El análisis de la pupilometría es más fácil en estas unidades. Los enfermos con disautonomía tienen dilatación pupilar en reposo y un tiempo de redilatación lento. (35)

En el apartado de sedación en las unidades de críticos hemos expuesto algunas consideraciones generales y la exploración neurológica de estos enfermos que precisan la administración de fármacos hipnóticos y analgésicos.

El tronco del encéfalo es susceptible a sufrir lesiones vasculares, inflamatorias y excito- tóxicas. Así, la sepsis se asocia con alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y disfunción de la microcirculación, que pueden comprometer la perfusión del tronco encefálico. También, en la sepsis, puede existir una leucoencefalopatía multifocal necrotizante en el tronco del encéfalo, secundaria a la intensa respuesta inflamatoria sistémica. El proceso neuroinflamatorio puede finalizar con apoptosis neuronal, como se observa en los estudios de anatomía patológica en modelos de sepsis experimental y en las autopsias de enfermos con shock séptico. Asimismo, en estos modelos experimentales de sepsis en ratas, se observa que la apoptosis de los núcleos del sistema autónomo localizados en el tronco encefálico se acompaña de hipotensión arterial. (35) (128-130)

Las vías humoral y neural inducen el proceso neuro-inflamatorio. La vía humoral con afectación del área postrema permite la difusión de los mediadores inflamatorios al tronco. La neural afecta al nervio vago, que interviene en la transmisión de las señales inflamatorias periféricas al tronco del encéfalo. Las alteraciones metabólicas (electrolitos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), también intervienen en la disfunción del tronco, como ocurre en la mielinolisis centropontina. (35)

Las exploraciones complementarias confirman la hipótesis de una disfunción secundaria del tronco del encéfalo en los pacientes en situación crítica. En un 25% de los enfermos con sepsis se observa un EEG no reactivo, que manifiesta la afectación del sistema reticular activador ascendente. También, en los registros de los potenciales

evocados auditivos del tronco y de los potenciales evocados somato-sensoriales se evidencian latencias aumentadas en el 24% y 45% de los enfermos críticos, sin patología primaria neurológica, bajo sedación profunda. Es importante señalar que los registros de estos potenciales evocados son similares a los que se obtienen en los pacientes con lesión cerebral que están sedados. Asimismo, estos enfermos en situación crítica tienen alterado el tono simpático y los barorreceptores. Con el objetivo de valorar esta disfunción del tronco del encéfalo en los enfermos en situación crítica se está realizando un estudio multicentro denominado PRORETRO (Clinical Trials gov: NCT02395861). (35)

La ausencia de reactividad en el EEG, en P14 de los potenciales evocados somato-sensoriales (SSEP), y un aumento en la latencias P14-N20 de los SSEP se asocian a mayor mortalidad. También, la afectación de la variabilidad HR y una disminución del control simpático se acompañan de una mayor mortalidad y de fracaso de órganos.

Las alucinaciones no son infrecuentes en las unidades de cuidados críticos, especialmente si existe patología en los pedúnculos. Muchas de las alteraciones de los pacientes en situación crítica en las unidades de cuidados intensivos tienen alteraciones del ciclo vigilia-sueño que pueden ser debidas algunas de ellas a disfunciones del tronco del encéfalo. Las lesiones del tronco en estas unidades pueden manifestarse con: déficits cognitivos, desorientación, dificultad para la expresión oral, no obedecer órdenes y alteraciones de la memoria. Esta clínica puede ser debida a la desconexión entre el lóbulo frontal-sistema subcortical con el tronco encefálico. Además, para dificultar más el diagnóstico etiológico muchos de estos enfermos han estado o están sedados con fármacos depresores del sistema nervioso central. La sedación no deja de ser un coma inducido farmacológico. Los fármacos utilizados para sedar actúan sobre los receptores GABA y NMDA (N-metil-D-aspartato) del tronco del encéfalo.

Los trastornos cognitivos postoperatorios son frecuentes, especialmente entre los enfermos de edad avanzada. Estos trastornos se clasifican en dos tipos dependiendo del momento de aparición después de la cirugía y de las características clínicas:

- Delirium postoperatorio.
- Disfunción cognitiva postoperatoria persistente.

El delirium aparece de forma aguda, dura días o semanas y fluctúa durante el día. La disfunción cognitiva postoperatoria persistente se presenta unos días o semanas después de la intervención y puede durar semanas, meses, o en peor de los casos puede persistir como una alteración permanente. (131-132)

Existen bases científicas para relacionar el delirium y la disfunción del tronco encefálico. Delirar deriva del latín, *delirare* (apartarse del surco). El delirio es característico del enfermo mental, el delirium (confusión delirante) es de origen tóxico o febril. El delirio se define en los tratados de psiquiatría como una interpretación o creencia errónea a la que el sujeto confiere carácter de cierta y que posee en él categoría de incorregible, a pesar de todos los argumentos en contra, incluso ante toda prueba de realidad.(133-134). Nosotros, por lo tanto denominaremos delirium a lo que los traductores llaman delirio. Delirium es el término adecuado en nuestro contexto. Los fármacos que utilizamos en el tratamiento del enfermo con delirium en las unidades de críticos actúan sobre receptores del tronco encefálico. Los neurolépticos son fármacos antagonistas de los receptores de dopamina D2 y de los receptores de serotonina 5HT2A, situados en el tronco del encéfalo. La dexmedetomidina es un fármaco agonista selectivo de los receptores alfa dos situados en el *locus caeruleus*. Estos aspectos farmacológicos y los hallazgos de la anatomía patológica que evidencian lesiones de hipoxia e isquemia en los enfermos con delirium fundamentan la participación del tronco en la patogenia del delirium. La ausencia de respuesta en la exploración de los reflejos óculo-cefálicos y el retraso en los potenciales evocados auditivos de latencia media del tronco del encéfalo se asocian con un retraso en el despertar o delirium después de cesar la sedación del enfermo crítico. La explicación de la ausencia de respuesta del reflejo óculo-cefálico se explica desde el punto de vista de la neuroanatomía por una disfunción del sistema reticular activador ascendente. La ausencia de respuesta en la exploración del reflejo tusígeno se debe a una disfunción de los núcleos autonómicos de la respiración y cardiovascular. (35)

En los últimos años se ha insistido en la prevención del delirium postoperatorio. Los monitores de profundidad hipnótica (BIS) son útiles para prevenir esta complicación. El delirium es una alteración aguda y fluctuante del estado mental que cursa con reducción de la consciencia y alteración de la atención. Se puede manifestar como un estado de hiperactividad, de hipoactividad o con una combinación de ambas. Suele aparecer en el postoperatorio en un intervalo de tiempo que va desde la educación anestésica hasta los cinco días después de la cirugía.

El delirium es un síntoma que no debe considerarse banal, ya que se asocia con estrés postraumático, deterioro cognitivo (a corto y largo plazo, incluso años después de su aparición). Las recientes recomendaciones de las sociedades de anestesia apoyan el uso de los monitores de profundidad hipnótica para prevenir esta complicación. Estos beneficios de prevención del delirium con estos monitores se ha calculado que tienen un coste adicional de 5,5 dólares por paciente (se evalúa en función de la reducción de consumo de fármacos en la cirugía). Este coste adicional es menor conforme aumenta la duración de la cirugía. Un estudio económico más completo debería incluir otros componentes difíciles de valorar, como el ahorro que supone la reducción en la incidencia de náuseas y vómitos, delirium postoperatorio, riesgo de despertar intraoperatorio, y tal vez la mortalidad. (135-136)

La disfunción del tronco del encéfalo, también puede contribuir, en los enfermos en situación crítica, en el control del simpático y vago de la respuesta inflamatoria. El nervio vago detecta y modula la inflamación periférica, lo que constituye el reflejo colinérgico. También, detecta los metabolitos de la microbiótica, componente importante del eje tracto gastrointestinal-cerebro. El sistema adrenérgico controla el sistema inmune. Los receptores α y β_1 son pro-inflamatorios y los β_2 son anti-inflamatorios. Podremos suponer que la alteración neuro-inmune del tronco cerebral podría favorecer las infecciones, el fallo de los órganos y el fallecimiento del enfermo al facilitar una respuesta inmune no adecuada. La modulación del reflejo colinérgico por el agonista α_7 nAChR y la estimulación del nervio vago son propuestas de tratamiento en la sepsis y otras enfermedades críticas para mejorar la respuesta inmune periférica y reducir el fallo multiorgáni-

co. Además, de sus efectos inmunes periféricos, la modulación colinérgica y la estimulación del nervio vago podría promover polarización anti-inflamatoria de la microglía. En contra de esta suposición, sabemos que la rivastigmina un fármaco anticolinesterásico (inhibidor de la colinesterasa) tiene efectos nocivos en los enfermos críticos. La estimulación del nervio vago se utiliza también en el tratamiento del status epiléptico refractario y en los trastornos de la consciencia, lo que sugiere, sin evidencias, de su utilidad potencial en las encefalopatías asociadas de los enfermos críticos. Es bien conocido, que los beta bloqueantes disminuyen la mortalidad de las enfermedades cardiacas, al disminuir los efectos nocivos de la hiperactividad simpática e incrementando el tono vagal. En la sepsis los beta bloqueantes mejoran el control de la frecuencia cardiaca, disminuyen la respuesta inflamatoria sistémica, y disminuyen la mortalidad, aunque su uso habitual no está protocolizado. (35)

Un 81% de los enfermos infectados con COVID-19 estan asintomáticos o cursan con una sintomatología leve. Aunque, han fallecido más de dos millones de infectados en esta terrible pandemia. Aproximadamente un 14% de los infectados tienen una neumonía grave y un 5% un fracso multiórganico. La pandemia ha afectado a más de 70 millones de pacientes. Un 30-80% de los pacientes con COVID-19 se convierten en COVID-19 persistentes, con sintomatología post-viral (fatiga, disnea, cefalea, alteraciones cognitivas, tos, artralgias, alteraciones del gusto y del olfato, mialgias, etc.) y tests negativo para el SARS-CoV-2. Este COVID-19 crónico o persistente puede durar entre 1-6 meses. Una causa patogénica de esa persistencia puede ser: lesión tisular residual, persistencia viral, inflamación crónica, tropismo del virus por el tronco del encefálo. Esta hipótesis de persistencia del virus en el tronco del encefálo con disfunción del mismo, esta siendo estudiada en profundidad.

El SARS-CoV-2 es un virus neurotrópico con la capacidad de infectar y replicarse en cultivos de neuronas, organoides cerebrales y cerebros de roedores. Ello explica la sintomatología neuropsiquiátrica y neurológica de los enfermos con COVID-19. En las autopsias de estos pacientes se han detectado en un 30-40% SARS-CoV-2 RNA.

Es importante destacar que en los estudios anatomopatológicos de

necropsias se ha confirmado afectación (respuesta inflamatoria, neurodegeneración, invasión viral) en el tronco del encefálo y especialmente en el sistema olfatorio. También, pueden estar implicados en esta afectación del tronco del encefálo, una activación inmune o vascular (infiltración leucocitaria, activación de la microglia y de los astrocitos, fenómenos microtrombóticos).

El tronco del encefálo es una región anatómica altamente vulnerable a alteraciones metabólicas, inflamatorias, traumáticas, vasculares. El tronco del encefálo tiene una elevada expresión de la enzima convertidora de angiotensina - 2 (ACE2) y del neuropilin-1 (co-receptor), ambos receptores implicados en la infección. Las localizaciones anatómicas donde la expresión de la ACE2 son mayores son: la amígdala, la corteza cerebral y el tronco del encefálo. La protuberancia y el bulbo son las áreas del tronco donde hay mayor expresión de la ACE2. Los mecanismos patogénicos de la afectación del tronco del encefálo por el SARS-CoV-2 son: transferencia postsináptica por vía periférica, olfatoria, o por otros pares craneales y por penetración por vía circulación sistémica de la barrera hemato-encefálica.

Esta afectación del tronco puede también estar implicada en la insuficiencia respiratoria del COVID-19 por el neurotropismo del SARS-CoV-2, y localización de los centros cardiorespiratorios en el tronco del encefálo. La columna respiratoria ventral (VRC) en el bulbo incluye los complejos Bötsinger y pre-Bötsinger, que controlan la respiración rítmica durante la espiración e inspiración respectivamente. En la protuberancia están localizados el grupo respiratoria pontino (PRG), donde están ubicados los núcleos parabraquial y de Kölliker que controlan la transición entre la espiración y la inspiración. También, en el bulbo están situadas las neuronas que controlan el ritmo respiratorio (Caudal ventrolateral medulla CVLM). La afectación o disfunción a nivel de los VRC, PRG y CVLM pueden explicar los síntomas respiratorios y cardiológicos del COVID persistente. (137-139)

13. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE ORIGEN NEUROGÉNICO

Existen dos grupos de músculos implicados en la respiración. Los músculos de la vía aérea superior inervados por los pares craneales V, VII y XII, y los músculos (diafragma, intercostales, esternocleido-mastoideo, y abdominales) inervados por las neuronas motoras espinales. Estos músculos tienen un control por la vía bulbo-espinal (automático) y un control voluntario por la vía cortico-espinal. El control respiratorio se origina en las neuronas del bulbo o medula oblonga latero-rostro-ventral, que incluyen el complejo pre-Botzinger y el grupo parafacial respiratorio que controlan la inspiración y la espiración respectivamente. Estos centros reciben varias aferencias para ajustar de manera automática el control respiratorio a cambios metabólicos y mecánicos. Las aferencias o “*inputs*” (entradas) metabólicas están mediadas por quimiorreceptores periféricos (aórticos y carotideos) y centrales (bulbo y *locus coeruleus*). Las entradas (*inputs*) de origen mecánico están mediadas por mecanorreceptores localizados en el parénquima pulmonar, pared de los bronquios, y músculos. A nivel de la protuberancia, el tegmento pedunculo-protuberancia, el *locus coeruleus*, el núcleo lateral parabraquial y el núcleo de *Kölliker-Fuse* están involucrados en el control automático de la respiración.

El control automático o voluntario de las neuronas motoras de la respiración se pueden lesionar en conjunto o por separado. Así, el control automático está alterado en los síndromes de hipoventilación central congénito y adquirido (Síndrome de Ondine), pero el control voluntario esta conservado. El síndrome de hipoventilación adquirido puede ser por tumoraciones, traumatismos, isquemias, e inflamaciones en el tronco, requiriendo ventilación mecánica prolongada.

En las lesiones del tronco, está afectada la respiración, con patrones distintos según la localización de la lesión. Cuanto más caudal sea la lesión mayor alteración del control de la respiración existirá. En las lesiones del mesencéfalo no se suele afectar la frecuencia respiratoria. En las lesiones de la parte superior de la protuberancia aumenta el volumen corriente y disminuye la frecuencia respiratoria. Por el contrario, las lesiones en la región inferior de la protuberancia están asociadas con asincronía respiratoria (región protuberancia-pedúnculo). La respiración atáxica (pausas irregulares con periodos de apnea) y la apnea central se observan en las lesiones del bulbo rostro-ventrales y se asocian a un pronóstico ominoso. La hiperventilación central neurogénica es por la activación del centro respiratorio bulbar. Los bostezos, y el hipo refractario son manifestaciones de las lesiones del bulbo postero-lateral. Los trastornos de la deglución contribuyen a la dificultad de desconectar al paciente de la ventilación mecánica, y puede ser necesaria la realización de una traqueostomía.

Las causas de esta disfunción respiratoria de origen neurológico pueden ser estructurales y no estructurales (lesiones infratentoriales, toxicidad por drogas, insuficiencia cardiaca, sepsis). Para realizar el diagnóstico, se valora la función la función respiratoria (curvas de ventilación, volumen corriente, frecuencia respiratoria, respuesta a la hipócapnea en la desconexión. La realización de un electromiograma, EMG, de los músculos respiratorios, principalmente del diafragma, nos da información del control central. Esta técnica es muy útil en aquellos enfermos que es imposible la desconexión de la ventilación mecánica. En ocasiones es muy difícil diferenciar si la dificultad respiratoria es de origen central o por la neuropatía/miopatía del paciente en situación crítica. Un EMG y el estudio de la conducción nerviosa pueden permitirnos el diagnóstico diferencial, aunque, no es una técnica sencilla ni está disponible en todas las unidades. En los enfermos en ventilación mecánica, el espirómetro y su representación gráfica nos permite estudiar la relación volumen corriente/duración de la inspiración (señala la intensidad del control ventilatorio) y la presión de oclusión. Esta última refleja la relación inconsciencia / control central de la respiración. (140)

14. MUERTE ENCEFÁLICA. CRITERIOS NEUROLÓGICOS DE MUERTE

Shemie et al, definieron la muerte, en 2014, como la pérdida permanente de la capacidad de consciencia y de todas las funciones del tronco del encefálo como consecuencia del cese permanente de la circulación o de una lesión del encefálo grave. La muerte es única, aunque puede ser definida por criterios cardiorespiratorios o por criterios neurológicos. (141)

En 2021, Gilsanz F et al, publicamos “*Reflexiones sobre la muerte. La muerte encefálica*”, en el señalábamos que con el advenimiento de la reanimación cardiopulmonar y el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos surgió el concepto de muerte encefálica. (142)

La primera definición de muerte encefálica se estableció en 1959, **P. Mollaret** y **M. Goulon**, en el Hospital Claude Bernard de París, introdujeron el termino “*coma dépassé*” (coma irreversible) al describir una serie de veinte enfermos comatosos, de un total de veintitrés, que habían perdido la consciencia, los reflejos del tronco cerebral y la respiración y cuyos electroencefalogramas eran planos. Los otros tres enfermos sufrían las secuelas de la anoxia tras una parada cardiorrespiratoria. La anatomía patológica de dos de estos enfermos mostró reblandecimiento generalizado cerebral y necrosis de la sustancia gris de los hemisferios y el cerebelo. El término “*coma dépassé*” define un encéfalo muerto en un cuerpo vivo, es una abstracción, aunque define un concepto clínico, este término ha causado cierta confusión. Según **L. Campan**: “*La France est le seul pays où l'on n`ait pas tout de suite appelés la mort cérébrale par son nom*”. (143-146)

Ante la discusión ética del primer trasplante de corazón realizado en sudafrica, el Decano de la Facultad de Medicina de Harvard, **Robert Ebert** (1915-1996), convocó en 1967 a un comité de expertos, constituido por internistas, cirujanos, expertos en ética y leyes, bajo la presidencia del Catedrático de Anestesia de Harvard, **Henry K Beecher** (1904-1976). El objetivo de la reunión era definir las características de un cerebro que ha perdido, permanente e irreversiblemente, todas sus funciones. Los criterios de muerte cerebral de este comité fueron: i) ausencias de percepción y de respuesta a los estímulos ii) ausencia de motilidad y de respiración espontánea, iii) ausencia de reflejos, excepto los espinales y iv) electroencefalograma plano. En la introducción del documento se señalaban los dos objetivos primarios del documento: “1) *Improvements in resuscitative and supportive measures have led to increased efforts to save those who are desperately injured. Sometimes these efforts have only partial success so that the result is an individual whose heart continues to beat but whose brain is irreversibly damaged. The burden is great on patients who suffer permanent loss of the intellect, on their families, on the hospitals, and on those in need of hospital beds already occupied by these comatose patients.* 2) *Obsolete criteria for the definition of death can lead to controversy in obtaining organs for transplantation*”. En palabras textuales respecto a ese documento con posterioridad Beecher afirmó: “*when consciousness is permanently lost... this is the moment of death*”. **Beecher**, afirmó un año más tarde, respecto al electroencefalograma, EEG, motivo de discusión: “*unanimous in its belief that an electroencephalogram was not essential to a diagnosis of irreversible coma*”, el EEG aporta “*valuable supporting data*”. El EEG no era esencial para el diagnóstico de muerte cerebral, pero aportaba información. También, **Beecher** volvió a insistir que la publicación de estos criterios de muerte encefálica no tenía por objetivo obtener órganos para los trasplantes. (147-148)

En 1971, los neurocirujanos **A. Mohandas** y **S.N Chou**, reseñaron que en los enfermos con lesiones intracraneales no subsidiarias a tratamiento quirúrgico, cuando existe una lesión irreversible del tronco del encéfalo no hay posibilidad de que sobreviva el paciente. Redactaron unos criterios de muerte cerebral, “*Minnesota Criteria*”, que se basaban en unas condiciones etiológicas previas (diagnóstico exacto), la exploración clínica neurológica y la presencia de ausencia

de respiración espontánea. No se precisaba la realización de un electroencefalograma para determinar la muerte cerebral. (149)

Posteriormente, en 1981, la UDDA (*Uniform Determination of Death Act*) propuso como criterios fundamentales para la definición de muerte: a) el cese irreversible de la función respiratoria y circulatoria o, si están se mantienen mediante ventilación mecánica, b) el cese irreversible de todas las funciones cerebrales, incluyendo las del tronco cerebral. La UDDA determinó que la muerte cerebral significa la muerte de la persona. Toda muerte constituye una pérdida irreversible de la función cerebral. Estos criterios y directrices fueron adaptados para la declaración de la muerte en la mayoría de los Estados de Norteamérica. (150)

La “*President’s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biochemical Research*”, en 1981 señala: “Un individuo está muerto cuando le ha sobrevenido bien el cese irreversible de las funciones respiratoria y circulatoria, o bien el cese irreversible de todas las funciones cerebrales incluyendo el tronco cerebral. La determinación de la muerte debe realizarse de acuerdo con los estándares médicos aceptados. Los médicos consideran la muerte encefálica como la muerte del enfermo, al igual de lo que acontece con la muerte por parada cardíaca”. (151)

La muerte encefálica es el daño irreversible del encéfalo que incapacita al organismo para mantener la respiración y la circulación cerebral, lo que implica una lesión irreversible de ambos hemisferios y del tronco cerebral. Siempre he insistido en que, aunque habitualmente englobemos el concepto de muerte encefálica con los trasplante de órganos, éstos son independientes. El tratamiento de los enfermos con lesiones cerebrales graves siempre está dirigido a la preservación y el restablecimiento de la función neuronal. Cuando el tratamiento de los enfermos neurológicos no tiene éxito y el estado clínico del paciente evoluciona hacia la muerte encefálica es cuando este enfermo puede ser donante de órganos. (152)

Es fundamental separar el tratamiento del enfermo con lesión encefálica tras un traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular etc., de los protocolos del donante de órganos. No es ético el tratamiento orientado hacia al soporte de órganos, antes del

diagnóstico de la muerte cerebral. Lo correcto es el tratamiento encaminado a restablecer la función encefálica del paciente. Esto no está en contradicción con la importancia de un diagnóstico precoz de la muerte encefálica.

Si hipotéticamente no hubiese trasplante de órganos, algunos de los enfermos de las unidades de críticos seguirían falleciendo con los criterios de muerte encefálica. Independiente de lo enunciado anteriormente, los cadáveres de los enfermos fallecidos con los criterios científicos de muerte encefálica son potenciales donantes de órganos para trasplante. Es función de los anestesiólogos-intensivistas, ser responsables de ofrecer a la familia del paciente la oportunidad de donar los órganos, tejidos o ambos. También tenemos la obligación hacia los enfermos que van a recibir estos órganos de mantener los cadáveres de los pacientes con certificado de defunción de muerte encefálica en las condiciones óptimas para la donación. (152-153)

El anestesiólogo-intensivista tiene el deber de promover la recuperación neuronal en los enfermos con lesión encefálica. Durante este periodo continuo de tratamiento del enfermo neurológico o neuroquirúrgico grave, su estado neurológico puede empeorar y fallecer con los criterios científicos de muerte encefálica. Solo en este momento, con el certificado de defunción por muerte encefálica, es cuando el paciente (voluntades anticipadas) o de su familia pueden cumplir sus deseos de donación de órganos y tejidos.

En todos los países de Europa, EEUU, Australia etc., existe una determinación uniforme de la muerte o una legislación similar. Un individuo está muerto si ha sufrido el cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias (parada cardio-respiratoria) o el cese irreversible de todas las funciones del encéfalo, incluido el tronco encefálico (muerte encefálica). En el Reino Unido el concepto de muerte del tronco encefálico equipara la muerte con la ausencia de función del tronco del encéfalo en un paciente comatoso. (153)

14.1. Etiología de la muerte encefálica

Antes de desarrollar las causas de la muerte encefálica, nos parece oportuno exponer la historia de los estudios de mortalidad. En el

siglo XVII, **John Graunt** (1620-1674) un camiserero londinense, y socio de la “*Royal Society*”, publica “*Observaciones naturales y políticas basadas en las cuentas de mortalidad*” (“*Observations on the Bills of Mortality*”). **Graunt**, primer demógrafo y precursor de la epidemiología, calculó la esperanza de vida de los londinenses de la época, mediante la elaboración de la primera tabla de mortalidad. Esta se basaba en los datos recogidos semanalmente en las parroquias de Londres.

El **Concilio de Trento**, (1545-1563) sistematiza la recogida de nacimientos, matrimonios, defunciones, y el testamento eclesiástico de cada fallecido. El Ritual Romano de 1614 sanciona la obligación de inscribir todas las defunciones. Esta iniciativa de la sociedad religiosa será el origen de los registros civiles durante los siglos XVIII y XIX.

La utilización institucional de las estadísticas de mortalidad con una finalidad específicamente sanitaria se inicia con la creación del “*General Register Office*” en Inglaterra y Gales en 1837. El primer funcionario del registro, y novelista **Thomas Henry Lister** (1800-1842) solicitó la cooperación de los médicos para que certificaran la causa de la muerte. El doctor **William Farr** (1807-1883) fue el encargado del análisis y desarrollo de este registro. Defendió el interés científico del estudio de la mortalidad: “...*la muerte, y las causas de muerte, son hechos científicos que admiten el análisis numérico; y la ciencia no ofrece nada más atractivo para la especulación que las leyes de la vitalidad, las variaciones de estas leyes en los sexos a diferentes edades, y la influencia de la civilización, ocupación, residencia, estaciones del año, y otros factores físicos sobre la génesis de las enfermedades y la inducción de la muerte, o en la mejora de la salud pública*”. También, **Farr** es el autor de la famosa campana o curva de **Farr** (1868), por la que se describe en una curva en forma de campana, que toda epidemia de manera natural tiene un comienzo, un pico de altitud que constituye su moda, y un proceso de declinación hasta su posible desaparición.

Las epidemias de cólera que asolaron Londres a mediados del siglo XIX, fueron investigadas siguiendo esta metodología por el anestesiólogo y epidemiólogo **John Snow** (1813-1858). A él se le atribuye el control de la epidemia. Este control se llevó a cabo gracias a la detallada información disponible sobre las defunciones y sus causas.

En España los estudios de mortalidad se realizaron, entre otros, por el especialista en higiene **Pere Felip Monlau** (1808-1871). **Monlau** publicó "*Elementos de Higiene Pública*" y editó la revista "*Monitor de la Salud*". También, es digno de señalar la labor pionera de **Marcelino Pascua** (1897-1977) con su obra sobre la "*Mortalidad Específica en España*". (154-156)

Centrándonos en la muerte encefálica, en la década de los setenta, del siglo pasado, la etiología de la muerte encefálica en el Reino Unido era:

- Traumatismos craneoencefálicos graves 50%.
- Hemorragia intracranial 30%.
- Infección, abscesos intracraneales, meningitis, encefalitis.
- Hipoxia cerebral después de una parada cardio-respiratoria.
- Tumores cerebrales malignos.

La muerte encefálica en la década de los ochenta del siglo pasado era menor al 1% de todos los fallecimientos.

En 1991, en España, el 59% de las muertes encefálicas eran por traumatismo craneoencefálico, y los donantes mayores de 60 años representaban el 3% de las muertes encefálicas. En 1991, el registro español, informaba que los mayores de 60 años representaban el 30% del total de los donantes con muerte encefálica.

La incidencia de muerte encefálica en las unidades de cuidados intensivos pediátricas oscila entre un 0,65% y un 2,2% del total de niños ingresados, y constituye la causa de muerte en el 11% - 13% de los fallecidos en estas unidades. La causa desencadenante más frecuente es el traumatismo craneoencefálico seguido del ahogamiento en los niños menores de cinco años. En el recién nacido, la muerte encefálica es muy rara, solamente el 2,1% - 6,3% de las muertes neonatales tienen el diagnóstico de muerte encefálica y en el 90% de los casos es por asfixia perinatal.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, en el periodo 1991-1999, se han registrado 2668 muertes encefálicas, de las cuales corresponden a niños menores de 15 años 221, el 8,2%. En la población adulta, las

causas que ocasionaron muerte encefálica fueron: traumatismos craneoencefálicos en 88 casos (40%), encefalopatía postanóxica en 63 casos (28%), accidente cerebrovascular en 29 casos (13%), tumores cerebrales en 15 casos (7%), y otras etiología en 26 casos (12%). En niños menores de un año, la causa más frecuente de muerte encefálica es la encefalopatía postanóxica (53%), seguida del traumatismo craneoencefálico (15%). En niños entre 1 y 5 años, la encefalopatía postanóxica y los traumatismos craneoencefálicos tienen una incidencia similar, 38% frente a 31% respectivamente. En niños mayores de cinco años el traumatismo craneoencefálico es la etiología más frecuente de muerte encefálica (50%), seguido de los accidentes cerebrovasculares (16%). (157)

En 2015, Escudero D et al., realizan un estudio multicéntrico en 1884 enfermos en 42 unidades de cuidados intensivos españolas, con el objetivo de analizar las características clínicas de la muerte encefálica, y las pruebas diagnósticas instrumentales utilizadas. La causa más frecuente de muerte encefálica era la hemorragia intraparenquimatoso cerebral (769/1844, 42%), seguidas de los traumatismos craneoencefálicos (343/1844, 19%) y la hemorragia subaracnoidea (257/1844, 19%). El diagnóstico de muerte encefálica se realizó con rapidez, el 50% de ellas en las primera 24 horas. La escala de Glasgow en aquellos que fallecieron era menor o igual a 8 en el 91% (1146/1261) de los enfermos con hemorragia intraparenquimatoso, traumatismos craneoencefálicos y encefalopatía anóxica. La escala de Hunt-Hess tenía una puntuación 4-5 en el 83% (207/251) de las hemorragias subaracnoideas. El diagnóstico de muerte encefálica fue clínico sin pruebas diagnósticas instrumentales en el 5% (92/1844) de los enfermos. En el 70,7% (1303/1752) se realizaron registros del EEG y en el 37% (652/1752) se usó el Doppler transcraneal. Donaron órganos para trasplante el 70% (1291/1844) de las muerte encefálicas. (158)

En la serie de Halil Erkan Sayan, 2020, de muerte encefálica, la incidencia de hemorragia intracraneal era del 45,6% (77 enfermos), traumatismos craneoencefálicos 20,7% (35 enfermos), isquemia cerebral 17% (30 enfermos), neoplasias intracraneales 8,3% (14 enfermos), lesión por hipoxia cerebral 3,6% (6 enfermos) y otras etiologías 4,2% (7 enfermos). (159-160)

En España y Portugal hay aproximadamente 30 donaciones de órga-

nos por millón de habitantes cada año. En 2020 en España el 53,9 % (en 2019 el 57%) de los donantes de órganos fueron mayores de 66 años. Estudiando la causa de muerte, en el 59,8% ésta fue un accidente cerebrovascular agudo, porcentaje que es del 68,8% si el análisis se limita al grupo de donantes en muerte encefálica, y en el 23% por encefalopatía anóxica. El traumatismo craneo encefálico representó el 4,5% de las causas de donación. (161)

El tronco encefálico se puede lesionar directamente o por el aumento de la presión intracraneal en el compartimento supratentorial. La hipoxia suele afectar en primer lugar a la corteza cerebral. Pero si el edema cerebral es intenso hay compresión del tronco por herniación. Los ahorcados fallecen por lesión del tronco encefálico, por lo general por ruptura entre el bulbo y la protuberancia.

En la experiencia clínica del Hospital Henry Ford solo el 2% de los pacientes con muerte encefálica tenían una lesión primaria del tronco encefálico. (162)

La muerte troncoencefálica aislada o primaria, es poco frecuente, la patología es de localización puramente infratentorial (hemorragias o accidentes cerebrovasculares isquémicos del tronco y hemisferios cerebelosos). Estos enfermos tienen una exploración clínica neurológica de muerte encefálica y actividad bioeléctrica en la corteza cerebral, que puede persistir unos días, sobre todo si el paciente tiene colocado un drenaje ventricular de líquido cefalorraquídeo. En estos casos, mediante Doppler transcraneal u otras técnicas de imagen, se ha demostrado que la circulación anterior por las carótidas internas está preservada. En esta situación, en España, para el diagnóstico de muerte de todo el encéfalo hay que esperar a confirmar la ausencia de función de los hemisferios cerebrales.

La lesión directa del tronco encefálico superior paramediano y del sistema activador ascendente diencefálico posteroinferior bloquea la actividad cortical normal. Desde el punto de vista anatómico, las estructuras afectadas se ubican predominantemente en la sustancia gris paramediana y se extienden aproximadamente desde el nivel del núcleo parabraquial del tegmento pontino hacia adelante hasta el hipotálamo ventroposterior y el área pretectal adyacente. (163)

14.2. Funciones del tronco encefálico importantes en el diagnóstico de la muerte encefálica

- En el tronco encefálico están los pares craneales del III al XII. Estos deben ser explorados individualmente para permitir un diagnóstico anatómico de la lesión.
- Toda la actividad motora se trasmite de la corteza a la medula espinal y la actividad sensorial en dirección contraria. En la muerte encefálica pueden observarse conservados reflejos espinales. No debe haber posturas anormales, ni de decorticación (antebrazos flexionados y extremidades inferiores extendidas) ni de decerebración (antebrazos extendidos y en hiperpronación, y las extremidades inferiores en extensión). Tampoco deben existir trismus ni convulsiones en la muerte encefálica.
- El tronco encefálico controla la respiración. En la muerte encefálica debe existir apnea y pérdida del control vasomotor.
- Todos los reflejos del tronco encefálico, los de los pares craneales y los óculo-cefálicos y óculo-vestibulares deben estar abolidos. (163-164)

14.3. Patogenia

Palmer y Bader han propuesto dos mecanismos hipotéticos para la patogenia de la muerte encefálica.

En la primera hipótesis, la presión intracraneal (PIC) es mayor que la presión arterial media (PAM), ($PIC > PAM$), lo que conlleva a la muerte encefálica. Esta es la hipótesis, sobre la que se fundamenta para la confirmación diagnóstica de la muerte encefálica la realización de pruebas complementarias.

En la segunda hipótesis, la presión intracraneal (PIC) no es más elevada que la presión arterial media (PAM), y por lo tanto existe flujo sanguíneo cerebral. Pero, también este mecanismo patogénico lleva a una lesión neuronal y axonal y finalmente a la muerte encefálica. Esta hipótesis constituye la base que explica e interpreta los falsos negativos en la interpretación de las pruebas complementarias de flujo. Recordemos, que la presión intracraneal disminuye si se ha

realizado un drenaje ventricular, o una craneotomía descompresiva. (165-166)

14.4. Hallazgos fisiológicos después de la muerte encefálica inducida en animales

Se ha investigado experimentalmente en animales la muerte encefálica, insuflando mediante un catéter un balón colocado en el espacio subdural, que expande el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) o en modelos de isquemia global. El objetivo primario de estas investigaciones era estudiar los efectos de la muerte encefálica en la función cardíaca, para explicar la hipotensión arterial profunda que se observa en estos pacientes.

Los hallazgos más importantes y los mecanismos implicados en la lesión miocárdica de estas investigaciones son:

Una respuesta cardiovascular secuencial, con bradicardia inicial, aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, elevación de la presión arterial y visualización de arritmias. A continuación se observa hipotensión arterial, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la contractilidad miocárdica. La insuflación aguda del balón subdural (desarrollo rápido de muerte encefálica) produce una respuesta cardiovascular más intensa que la insuflación gradual.

Una reducción de la distensibilidad y de la contractilidad del ventrículo izquierdo después de la muerte encefálica. Este hallazgo es debido a una reducción del volumen del ventrículo izquierdo en respuesta al incremento de la postcarga.

Una disminución del flujo sanguíneo miocárdico y una función sistólica muy sensible a la precarga, después de la muerte encefálica.

Una descarga del sistema nervioso simpático que puede ocasionar vasoconstricción de las arterias coronarias e isquemia miocárdica.

Una disminución de las concentraciones en el miocardio de trifosfato de adenosina después de la muerte encefálica. (153)

En los corazones de los enfermos que sufrieron muerte encefálica se han documentado los siguientes cambios:

- En el 43% de los corazones de donante se produce una alineación anormal de los elementos contráctiles. Estos hallazgos se han correlacionado con un aumento de los requerimientos de inotrópicos en el postoperatorio del receptor de estos corazones.
- Las bandas de contracción están dispersas en todo el miocardio en las muertes encefálicas bruscas y en las situaciones en que se necesitan concentraciones elevadas de catecolaminas.
- La insuficiencia cardíaca primaria después del implante conduce con frecuencia a un nuevo trasplante.
- Las concentraciones elevadas de troponina T en los donantes se correlaciona con necesidad de fármacos vasopresores en el receptor.
- El acoplamiento anormal entre los receptores beta y la adenilciclasa origina una disminución de la contractilidad en los corazones del donante. (153).

14.5. Homeostasis de los órganos y tejidos durante la evolución de la muerte encefálica

También se han publicado otras alteraciones hormonales, electrolíticas, térmicas y en otros órganos (además del corazón) en investigaciones en animales y en la clínica humana. Estos cambios fisiológicos en órganos y tejidos son:

Las alteraciones hemodinámicas, reseñadas anteriormente, constituyen lo que se denomina del “respuesta o reflejo de Cushing” a la hipertensión intracraneal y a la disminución del flujo sanguíneo cerebral. En la isquemia de la protuberancia se observa una estimulación vagal y simpática, con hipertensión arterial y bradicardia. Si la isquemia progresa y afecta al bulbo raquídeo, lesionado los núcleos del vago, se liberan más catecolaminas y paradójicamente se observa una miocardiopatía con depresión miocárdica. Si progresa más la isquemia y se afecta la medula espinal, se observa hipotensión arterial, al disminuir las resistencias vasculares periféricas, secundaria a la afectación de la cadena simpática torácica. La disminución de la

presión diastólica aórtica, compromete la presión de perfusión coronaria observándose isquemia miocárdica.

La disfunción del miocardio, de origen multifactorial, es debida a la descarga de catecolaminas (miocardio aturdido), vasoconstricción coronaria, arritmias de todo tipo, trastornos electrolíticos, hipovolemia e hipotermia. Esta disfunción miocárdica puede dar lugar a cuadros de edema pulmonar de origen neurogénico.

La función de la hipófisis anterior se suele conservar o se lesiona parcialmente. La TSH (*thyroid stimulating hormone*) y la hormona adeno- corticotrófica pueden estar disminuidas. La pérdida de la función de la hipófisis posterior es más frecuente. En el 80% de las muertes encefálicas hay diabetes insípida neurogénica (hipovolemia e hipernatremia). Se observan concentraciones plasmáticas disminuidas de triyodotironina (T3) con concentraciones normales o bajas de tiroxina (T4), en el 75% de las muertes encefálicas. Las alteraciones de la función tiroidea han suscitado cierto interés clínico, si bien no se recomienda el tratamiento de rutina con hormona tiroidea en la muerte encefálica. También, se ha documentado, además de las alteraciones en T3 y T4, una disminución significativa de hormona folículo- estimulante, y prolactina. La hormona adrenocorticotropa, la hormona del crecimiento y la hormona luteinizante no se modifican. El significado de algunos de estos cambios hormonales no está bien estudiado. Varios centros asistenciales han utilizado asociaciones de hormonas en la muerte encefálica (T3, ADH e insulina, ó T3, cortisol e insulina) y han publicado mejoría en la función cardiaca, pero no es una práctica generalizada. Las concentraciones bajas de cortisol e insulina observadas en algún modelo experimental no han sido confirmadas en la muerte encefálica en humano.

Hiperglucemia por disminución de los niveles de insulina, resistencia a la insulina, y liberación de catecolaminas. La hiperglucemia puede explicar las cifras elevadas de glucemia, por el estrés, por las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, por el tratamiento con soluciones de glucosa o por el tratamiento con corticoides. Los niveles del péptido-C aumentan con el paso del tiempo en la muerte encefálica y normalizan los niveles de insulina. Si no tratamos la hiperglucemia, se lesionan las células del páncreas, impi-

diendo la donación de este órgano. La hiperglucemia también influye en el pronóstico del trasplante renal. En los donantes de órganos debemos mantener unos valores de glucemia en el rango de la normalidad.

En los pulmones, puede haber un edema pulmonar neurogénico y una lesión inflamatoria aguda. El edema neurogénico se origina por la descarga simpática (tormenta de catecolaminas). Suele aparecer inmediatamente después de la lesión neurológica. La “tormenta” simpática, con gran incremento de las catecolaminas, produce una intensa vasoconstricción periférica y aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo, con elevación de las presiones del ventrículo y aurícula izquierda. También existe un gran hiperflujo de sangre de la periferia a la circulación pulmonar, con aumento de la presión de la arteria pulmonar. Las presiones elevadas en la aurícula izquierda y en la arteria pulmonar incrementan la presión del capilar pulmonar produciendo un edema pulmonar. Este aumento de la presión hidrostática lesionará el endotelio capilar. Puede incluso existir hemorragia alveolar.

Los mediadores pro-inflamatorios liberados después de la muerte encefálica, contribuyen a la lesión pulmonar con infiltración de neutrófilos. También, la ventilación prolongada favorece la sobreinfección. Debido a todos los factores anteriormente expuestos, solo el 10%-20% de los pulmones de los enfermos en muerte encefálica son viables para donación.

Para que los pulmones, en caso de donación, puedan ser utilizados se recomienda ventilación con volumen control. Los objetivos de la misma son: 1) presión pico de la vía aérea < 40 cm H₂O, 2) presión meseta de la vía aérea < 35 cm H₂O, 3) ventilar con una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) lo más baja posible, para obtener una saturación periférica de oxígeno (SpO₂) > 92% y una PaO₂ > 70 mm Hg, 4) PEEP mínima de 5 cm H₂O, ajustar la misma para lograr una PaO₂ > 70 mm Hg, 5) auto-PEEP < 5 cm H₂O, 6) gasometría arterial: pH 7,35 - 7,45; presión parcial de CO₂ (PaCO₂) > 16 mmHg, < 60 mm Hg para mantener el pH en el rango de la normalidad; PaO₂ > 70 mm Hg; el bicarbonato no se corregirá. Con estos objetivos y con ventilación de protección pulmonar se consigue una viabilidad pul-

monar para el trasplante pulmonar del 27% al 54%. Las maniobras de reclutamiento pulmonar se realizarán con cuidado, evitando presiones inspiratorias finales de meseta inferiores a 30 cm H₂O.

Las biopsias renales de los enfermos en muerte encefálica han evidenciado infiltración de linfocitos T y macrófagos. También, hay más liberación de citoquinas inflamatorias, “*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*” (G-SCF), interleucina-6, interleucina-9, interleucina-16, MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein*) durante la reperfusión en los donantes en muerte encefálica que en los donantes en asistolia o vivos. En modelos experimentales de muerte encefálica se observan, a los treinta minutos, biomarcadores de lesión tubular. Son debidos a los efectos pro-inflamatorios y pro-coagulantes que suceden en la muerte encefálica.

Las concentraciones de dopamina y noradrenalina varían mucho en los pacientes en muerte encefálica y no parecen correlacionarse con la disfunción del miocardio observada en la clínica.

La estimulación excesiva del sistema nervioso simpático que se correlaciona con la elevación global de las catecolaminas, y que se manifiesta con hipertensión arterial y taquicardia en las fases iniciales de la muerte encefálica. Estos episodios de hipertensión arterial, indicadores de estrés o lesión del miocardio, suelen seguirse de hipotensión arterial intensa. Se considera que después de la descarga de las catecolaminas acaece un shock neurogénico.

La pérdida del centro termorregulador transforma al donante en poiquilotermo. (pérdida de la regulación por el hipotálamo de la temperatura). La hipotermia es por qué la temperatura en las unidades de críticos es más baja, por la administración de soluciones hidroelectrolíticas frías y hemoderivados, y por la pérdida de los mecanismos compensadores (la vasoconstricción periférica y de la tiritona), etc. La hipotermia suele ser leve, aunque se han descrito temperaturas de 27°C. Las consecuencias de esta hipotermia pueden ser: alteraciones en el ECG, disminución de la contractilidad del miocardio, reducción de la filtración glomerular, pancreatitis, y alteración del metabolismo celular. Es mejor prevenir la hipotermia que tratarla. Cuando existe hipotermia en la muerte encefálica hay arritmias, tras-

tornos de la coagulación, alteraciones en el transporte de oxígeno a la periferia.

La poliuria es frecuente después de la muerte encefálica. Se observa clínicamente en un 38% - 87% de los pacientes en muerte encefálica, y es debida a: la administración de soluciones osmóticas (manitol, glicerol, hace años urea) para el tratamiento de la hipertensión intracraneal, a la hiperglucemia, y/o a la diabetes insípida. La pérdida de secreción de hormona antidiurética (ADH) por parte del hipotálamo, genera una ausencia de reabsorción de agua por las nefronas. Esta poliuria con una pérdida de agua libre mayor que la natriuresis, ocasiona una hipernatremia. Las pérdidas secundarias de potasio, magnesio, fósforo y calcio en la poliuria de la diabetes insípida pueden producir alteraciones en las concentraciones plasmáticas y totales de estos electrolitos, con alteraciones en el ECG y lesiones celulares. La hipernatremia se ha asociado a la presencia de disfunción del injerto hepático en el receptor del órgano. La hipovolemia no corregida puede originar lesiones secundarias de los órganos. Se debe corregir el agua libre del paciente con soluciones hipotónicas. Las soluciones de dextrosa deben administrarse con cuidado para evitar una hiperglucemia importante. Se ha sugerido que la ADH contribuye de manera importante al mantenimiento de la integridad hemodinámica del sistema cardiovascular, y su ausencia sería el factor predominante responsable del shock o paro cardíaco en la muerte encefálica. Se recomienda, para tratar la diabetes insípida, el acetato de desmopresina intravenosa, dosis 1-4 mcg. Pueden ser necesarias dosis adicionales de desmopresina (1-2 mcg cada 6 horas). La dosificación vendrá determinada por la diuresis, la osmolaridad de la orina, y el valor del sodio plasmático. Se debe mantener una diuresis de 100-250 mL/hora y una concentración de sodio entre 135-145 mEq/L.

Puede observarse una bradicardia inesperada en las muertes encefálicas agudas. La bradicardia se trata con marcapasos externo transcutáneo o intravenoso e isoproterenol.

Se ha documentado una incidencia elevada de cultivos positivos en donantes aún sin indicios de infección activa.

En la muerte encefálica hay una respuesta inflamatoria sistémica

intensa, por liberación de los mediadores por el encéfalo dañado. También, la lesión por isquemia-reperfusión, los cambios metabólicos por la liberación masiva de catecolaminas, y las alteraciones hemodinámicas están implicadas en la respuesta inflamatoria. En los modelos experimentales de muerte encefálica se observa después de la necrosis una cascada que incluye: excitotoxicidad, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, rotura de la membrana hemato-encefálica, e inflamación. Esta respuesta neuro-inflamatoria libera citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-12, IF- γ), por activación de la microglía, pudiendo afectar a otros órganos. Así, se ha demostrado que los niveles plasmáticos de interleucina 6 elevados, se asocian con disfunción del órgano trasplantado a los seis meses. En esta liberación pro-inflamatoria están involucrados receptores “*toll-like*”.

En el 34% de las lesiones cerebrales hay coagulopatía. La causa de esta alteración es multifactorial. Están implicadas la hipotermia y la liberación masiva de factor tisular. El cerebro necrótico libera tromboplastina tisular y activadores del plasminógeno que ocasionan una coagulación intravascular diseminada. Puede haber hemorragias debidas a trastornos de la coagulación o trombocitopenia. Se observa leucocitosis por la respuesta inflamatoria, infección nosocomial. La anemia es por el traumatismo asociado, la coagulopatía o la administración de soluciones hidroelectrolíticas (anemia dilucional). (153) (167-168)

14.6. Diagnóstico de muerte del troncoencefálico (Brain Stem Death)

14.6.1. Condiciones Previas Esenciales (Identificación en la anamnesis, exploración clínica, analítica, pruebas complementarias, etc.). Las condiciones previas esenciales y las exclusiones son un doble filtro de seguridad diagnóstica.

- 1 Coma con apnea y arreactivo.
- 2 Diagnóstico etiológico del coma (traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal, lesión cerebral por hipoxemia después de una parada cardio-respiratoria).
- 3 Coma con lesión estructural irreversible. El término irreversible o

irremediable significa que ningún tratamiento va a modificar la situación clínica del enfermo. El tiempo es fundamental en el concepto de irreversibilidad, se ha tratado clínicamente y con cirugía si estaba indicada la patología que tenía curación (tratamiento del edema cerebral, evacuación quirúrgica del hematoma, colocación de clips vasculares en aneurismas, etc.).

14.6.2. Necesidad de Excluir

- 1 Intoxicación con fármacos. Especialmente depresores del sistema nervioso central (barbitúricos, benzodiacepinas, etc.) y relajantes neuromusculares. También, metacuolona, bretilio a altas dosis, aminotriptilina, meprobamato, tricloroetileno, anestésicos inhalatorios, alcoholes. Es importante conocer la vida media y el aclaramiento de los fármacos y drogas que pueda haber ingerido el paciente, farmacocinética y vías de eliminación renal y/o hepática de las mismas. No debemos apresurarnos a hacer el diagnóstico de muerte encefálica en estas situaciones. Se pueden requerir tres-cuatro días para excluir presencia de intoxicaciones con fármacos. Se han descrito casos clínicos excepcionales de intoxicación por baclofen, ácido valpróico y mordedura de serpiente que simulan la muerte encefálica. Se pueden requerir niveles plasmáticos de los fármacos. La administración de antagonistas de los opioides y benzodiacepinas pueden ser útiles en casos de sobredosificación. Para excluir la presencia de fármacos que actúan en la transmisión neuromuscular es imprescindible la estimulación de un nervio periférico (monitorización de la transmisión neuromuscular con un estimulador de nervio).
- 2 Alteraciones metabólicas o endocrinas como etiología del coma (estados hiperosmolares, hipoglucemia, etc.). Puede ser necesario solicitar determinaciones hormonales en casos graves de hipotiroidismo y crisis de Addison.
Excluir: sodio plasmático > 160 mmol/l o < 115 mmol/l; potasio < 2 mmol/l; magnesio $< 0,5$ mmol/l o > 3 mmol/l; fosfato $< 0,5$ mmol/l o > 3 mmol/l; glucosa $< 3,0$ mmol/l o > 20 mmol/l; PaCO₂ > 6.0 KPa; pH $< 7,35$ o $> 7,45$; PaO₂ < 10 KPa.
- 3 Hipotermia (temperatura central $< 34-35^{\circ}\text{C}$). En los distintos protocolos los rangos de temperatura son de $32,3^{\circ}\text{C}$ a 36°C . La hipo-

termia disminuye el metabolismo de los fármacos depresores del sistema nervioso central.

La exclusión de la hipotermia, ocasionó históricamente alguna confusión. En la muerte encefálica hay hipotermia, se pierde el control de la temperatura. Lo que suele ocurrir es que entre la primera y segunda exploración, la temperatura central desciende por debajo de los 35° C, a pesar de utilizar medidas que previenen ese descenso de la temperatura (calentamiento del paciente). Esta situación no excluye el diagnóstico de muerte encefálica. Lo fundamental es excluir una hipotermia primaria, más que el desarrollo de una hipotermia moderada durante el tratamiento del enfermo.

Es mejor prevenir la hipotermia con recalentamiento pasivo y activo con mantas de aire calentado.

- 4 Shock/hipotensión arterial. No es infrecuente que los pacientes con muerte encefálica precisen tratamiento vasopresor para el tratamiento de la hipotensión arterial.
- 5 Síndrome de cautiverio, síndrome de Guillen-Barre, intoxicación por insecticidas órgano fosforados, intoxicación con lidocaína, intoxicación con baclofen, traumatismo columna cervical, etc.

14.6.3. Exploración neurológica. Pérdida de las funciones del tronco del encefalo

- 1 Ninguna respuesta motora al estímulo doloroso en la distribución de los pares craneales. Ausencia de movimientos espontáneos, rigidez de decorticación o descerebración, convulsiones, temblores, respuestas a estímulos verbales y respuesta a estímulos nocivos a través de la vía de un nervio craneal. Se suele explorar la respuesta motora del trigémino, V par craneal, y del facial, VII par craneal, para verificar que no existe respuesta motora en los pares craneales o de distribución somática después de la presión supra-orbitaria. Puede haber reflejos medulares, que pueden incluir excepcionalmente la flexión del tronco, posición sentada o “de Lázaro”. Estos reflejos medulares originan estrés y confusión en los familiares del paciente.
- 2 Ausencia de respuesta de las pupilas a la luz. Ausencia de reflejo fotomotor y consensual. Pupilas fijas y arreactivas. No es neces-

rio que las pupilas sean iguales o midriáticas. Las pupilas pueden ser redondas, ovales o discóricas y de tamaño medio o midriáticas (4-9 mm), pero siempre arreactivas a la luz. Hay que tener en cuenta que el reflejo fotomotor puede alterarse por traumatismos oculares, cirugía previa, cataratas, colirios con anticolinérgicos, altas dosis de vasopresores (dopamina, noradrenalina), glutetimida, escopolamina, atropina, bretilio, e inhibidores de la monoaminoxidasa.

La vía aferente de este reflejo es el II par craneal (nervio óptico). La vía eferente es el III par craneal (nervio motor ocular común). El reflejo fotomotor explora el mesencéfalo.

- 3 Ausencia de reflejo corneal. Se realiza con una gasa o con una torunda de algodón. Es importante no lesionar la córnea. La respuesta normal, es decir, en ausencia de patología, es el cierre reflejo de ambos párpados, con elevación de ambos ojos (fenómeno de Bell, que indica funcionamiento adecuado entre los núcleos III y VII). Puede haber lagrimeo. La presencia de edema corneal puede alterar o abolir la respuesta. Este reflejo explora la integridad de la vía aferente (V par), las conexiones en la protuberancia, y la vía eferente (VII par); explora la protuberancia.
- 4 Ausencia de reflejo óculo-vestibular. En primer lugar, hay que realizar una exploración con un otoscopio para comprobar que no existen tapones de cerumen ni perforación de la membrana del tímpano. La instilación de suero fisiológico frío a 4°C, 20-50 ml, en un enfermo con el tronco encefálico intacto, esto ocasiona un nistagmo. El componente lento del mismo hacia el oído irrigado y el componente rápido alejado del oído irrigado. El nistagmo es regular, rítmico y dura menos de 2-3 minutos, existiendo poca desviación del ojo fuera de la línea media. Conviene esperar unos cinco minutos antes de realizar el reflejo en el oído contrario, para permitir que el sistema oculovestibular se estabilice. En la muerte del tronco encefálico (muerte encefálica) no hay ningún movimiento ocular. El periodo de observación suele ser de un minuto. Se debe realizar con el conducto auditivo externo sin cera y con la cabeza del enfermo elevada 30°. Hay que tener en cuenta que la respuesta puede estar alterada por lesión del laberinto, los anticolinérgicos, los anticonvulsivantes, los aminoglucósidos, los anti-depresivos tricíclicos y algunos sedantes.

La vía aferente de este reflejo es el VIII par craneal (nervio audi-

tivo) y la vía eferente es el III y VI par craneal (nervio motor ocular común y motor ocular externo). Este reflejo óculo-vestibular explora la unión bulbo-protuberancia.

- 5 Ausencia de reflejo óculo-cefálico (ojos de muñeca), o reflejo propioceptivo de torsión cefálica. Manteniendo abiertos los ojos del paciente, se realizan giros rápidos de la cabeza en sentido horizontal, observándose en condiciones normales una desviación ocular conjugada opuesta al lado del movimiento, volviendo los ojos posteriormente a su posición de reposo. En la muerte encefálica, la mirada permanece centrada y fija, sin observarse ningún tipo de movimiento ocular.

En este reflejo la vía aferente es el VIII par (nervio auditivo), la vía eferente son el III y VI par (nervio motor ocular común y motor ocular externo). El reflejo óculo-cefálico explora la unión bulbo-protuberancia.

Si los reflejos fotomotor, corneal, óculo-vestibular y óculo-cefálico no se pueden explorar por lo menos en un lado, hay que solicitar pruebas diagnósticas complementarias.

- 6 Ausencia de reflejo nauseoso, “*gag reflex*”. El reflejo nauseoso se explora con una sonda estimulando el velo del paladar blando, úvula y orofarínge. En condiciones normales el enfermo tiene náuseas. En la muerte encefálica no existe ningún tipo de respuesta.

En este reflejo la vía aferente es el IX par craneal (nervio glosofaríngeo), y la vía eferente es el X par craneal (nervio neumogástrico o vago). El reflejo nauseoso explora el bulbo.

- 7 Ausencia de reflejo tusígeno (estimulación de la carina). Se explora introduciendo una sonda a través del tubo endotraqueal, que provoca una estimulación de la tráquea. En condiciones normales aparece tos. En la muerte encefálica no existe ningún tipo de respuesta.

La vía aferente de este reflejo es el IX par craneal (nervio glosofaríngeo) y la vía eferente es el X par craneal (nervio neumogástrico o vago). El reflejo tusígeno explora el bulbo.

También se puede comprobar la ausencia de respuesta a la estimulación de la pared posterior de la faringe con un depresor de lengua.

- 8 Ausencia de actividad respiratoria. Test de apnea, ausencia de respiración espontánea cuando se desconecta al paciente del venti-

lador con una PaO₂ adecuada y una PaCO₂ >50 mmHg (6,7KPa). Esto lo describiremos con detalle en el siguiente apartado.

En la muerte encefálica puede haber reflejos espinales, actividad motriz de origen en la medula espinal, tanto refleja como espontánea. Pueden observarse reflejos espinales en el 30% de las muertes encefálicas. Algunos autores los denominan como el “*Reflejo de Lázaro*”.

Los reflejos del tronco cerebral que son muy sensibles a la hipoxemia son: el pupilar, el corneal, el vestibular, y el óculo-cefálico. (169-185)

14.7. El test de la apnea

Los protocolos iniciales británicos sobre la muerte del tronco encefálico (muerte encefálica) eran muy clínicos e insistían en la realización del test de la apnea. Otros protocolos no eran tan precisos y no incluían esta prueba diagnóstica con detalle. Es una de las observaciones más importantes para evaluar la ausencia de función del tronco encefálico. Se debe realizar después de la exploración de los reflejos del tronco del encéfalo. El test de apnea esta protocolizado en el Reino Unido (1983), Francia (1996) y Estados Unidos de Norteamérica (2010).

El test de la apnea, la comprobación de ausencia de respiración espontánea, se realiza de la siguiente manera: (182-189).

- Se desconecta al enfermo del ventilador durante diez minutos. Durante este periodo de tiempo, se oxigena al paciente con oxígeno al 100%, y la PaCO₂ se eleva para estimular el centro respiratorio si no está lesionado. Durante la desconexión se monitoriza la saturación periférica de oxígeno con un pulsioxímetro.
- En la práctica clínica se preoxigena el enfermo con una fracción inspirada de oxígeno del 100% con el ventilador durante 10-15 minutos. Mediante esta maniobra y la administración de 6 litros de oxígeno con un catéter situado en la carina, elevamos la presión parcial de oxígeno y oxigenamos por difusión.

Recomendamos que la PaCO₂ antes de la desconexión sea igual a 40 mm Hg. Si no existe una patología que afecte a la difusión del oxígeno, la ventilación mecánica con oxígeno al 100% durante 10 minutos, eliminará todo el nitrógeno del cuerpo y saturará los tejidos con oxígeno. La presión alveolar de oxígeno será elevada y permitirá comprobar la ausencia de respiración durante 10 minutos. Asimismo, la administración de oxígeno con el catéter durante la apnea permitirá la oxigenación por difusión.

- Debemos analizar mediante gasometría arterial los valores de la PaCO₂ antes de la desconexión y después de la desconexión. Para asegurar una presión parcial de anhídrido carbónico arterial mayor de 50 mmHg (6.6 kPa) al final del test. Con esta PaCO₂ se estimularía el centro respiratorio, si este no está lesionado. En aquellos hospitales donde no se puedan realizar gasometrías arteriales (situación excepcional) el protocolo británico recomendaba administrar el oxígeno al 95% con CO₂ al 5%, durante cinco minutos antes de la desconexión del respirador. Recordemos que hace años era habitual hiperventilar a los enfermos con traumatismos craneoencefálicos. Debido a este tratamiento los protocolos de muerte encefálica insistían en el control de la PaCO₂. Durante la desconexión de la ventilación mecánica la PaCO₂ se eleva 2 mm Hg cada minuto. Diez minutos de desconexión aumentarán en 20 mm Hg la PaCO₂.
- Durante la desconexión del ventilador pueden observarse reflejos espinales (la medula espinal puede estar intacta) y en los niños se pueden visualizar reflejos abdominales, que nos pueden confundir. El test de apnea que demuestra ausencia de respiración es inequívoco de muerte del tronco del encéfalo.
- Durante la realización del test, si la saturación de oxígeno descende, puede ser preciso aplicar una CPAP (*continuous positive airway pressure*). Después de realizar el test de la apnea puede ser necesaria efectuar maniobras de reclutamiento alveolar.

El test de apnea puede ser difícil o no se puede realizar por la presencia de hipoxia, hipotensión arterial, arritmias, acidosis o aumento de la presión intracraneal.

Wijdicks EF et al, en 2008, estudiando una serie de muertes encefálicas desde 1996 a 2007, reseñaron que en 228 pacientes con trau-

matismos craneoencefálicos graves no pudieron realizar el test de la apnea debido a inestabilidad hemodinámica o hipoxemia en el 7% de los enfermos. Asimismo, en un 3% no se pudo finalizar el test por aparecer hipotensión e hipoxemia durante la misma. (189)

En 2018, El Consejo Europeo publicó los estándares de calidad y seguridad para la realización de trasplante de órganos. En este documento se especifica cómo se debe realizar el test de la apnea. (167)

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) se utiliza en la actualidad en las unidades de críticos para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria (ECMO veno-venoso) o de la insuficiencia circulatoria, bajo gasto cardiaco (ECMO veno-arterial). El ECMO se puede instaurar para mejorar el flujo sanguíneo, para obtener una oxigenación y eliminación de anhídrido carbónico adecuadas. Existe un riesgo elevado de complicaciones neurológicas con el ECMO, incluida la muerte encefálica. El registro "*National Extracorporeal Life Support*" de 2016, señaló que un 10% de los 205 niños tratados con ECMO tuvieron muerte encefálica. Mateen FJ et al., y Thiagarajan RR et al., estiman que un 7%-50% de los pacientes con ECMO tienen complicaciones, incluyendo la muerte encefálica. La muerte encefálica ocurre en el 21% - 28% de los enfermos con ECMO y patología neurológica. De ello se deduce la importancia de la monitorización neurológica durante el tratamiento con ECMO. En esta situación la realización del test de apnea presenta algunas dificultades, pues la oxigenación y la estabilidad hemodinámica son difíciles de mantener en rangos fisiológicos durante la prueba. No hay guías concluyentes respecto a cómo realizar este test de apnea en los enfermos con ECMO. (190-203)

El protocolo para realizar el test de apnea con el ECMO más empleado es:

- Confirmar temperatura vesical o rectal $> 35^{\circ}\text{C}$.
- Dosificar los fármacos vasopresores para tener una presión arterial sistólica adecuada.
- Preoxigenación con oxígeno al 100% para obtener una $\text{PaO}_2 > 200$ mmHG. La fracción inspirada de oxígeno del ventilador y del ECMO se aumentará al 100% durante 10 minutos. Si es preciso, se

realiza reclutamiento alveolar, oxigenación con CPAP 5-10 cm H₂O, (*continuous positive airway pressure*), oxigenación con tubo endotraqueal con un dispositivo T.

- Asegurar una PaCO₂ de 35 – 45 mm Hg. Si la presión parcial arterial de dióxido de carbono es inferior a estos valores, el flujo de gas del ECMO se reducirá. Si el enfermo tiene hipercapnia crónica, la presión parcial arterial de dióxido de carbono puede ser mayor de 45 mm Hg.
- Se reducirá el flujo de gas del ECMO 0,05 ml/min cada cinco minutos (< 0,5 L/minuto).
- Se realizará gasometría arterial antes de disminuir el flujo del ECMO.
- Se monitorizará la saturación periférica de oxígeno, y se observará la presencia de movimientos respiratorios.
- Una vez realizado el test, se aumenta el flujo de gas del ECMO, para mejorar la oxigenación y eliminación de dióxido de carbono.
- Este test, requiere de la presencia de dos médicos y una enfermera para su realización. Uno vigilará la saturación, la estabilidad hemodinámica, la ausencia de trastornos del ritmo y de movimientos respiratorios. El otro médico se responsabiliza del ECMO y de la ventilación mecánica. La enfermera realizará las extracciones arteriales. (202)

En multiples ocasiones es muy difícil conseguir una presión parcial de dióxido de carbono que estimule el centro respiratorio, pues el ECMO elimina rápidamente el dióxido de carbono. Para conseguir una presión parcial arterial de anhídrido carbónico adecuada, se puede añadir CO₂ a la mezcla de gases o al ventilador, disminuir el flujo del ECMO. (190-203)

En una revisión sistematizada de 19 artículos, que incluía 88 enfermos con ECMO. El test de apnea se realizó en 42 enfermos reduciendo el flujo para lograr hipercapnia. En 6 enfermos se añadió CO₂ al flujo de gas fresco del ventilador. En un enfermo se administró CO₂ al oxigenador ECMO. En un caso, al reducir el flujo de gas del ECMO se observó una hipoxemia grave. En la actualidad no existe una evidencia científica respecto a la velocidad que debemos disminuir el flujo, y qué flujo es el adecuado. (192)

14.8. Tests de la Atropina

Se monitoriza la respuesta de la frecuencia cardiaca a la administración intravenosa de 3 mg de atropina (0,04 mg/kg). Un aumento de la frecuencia cardiaca menor del 3% apoya el diagnóstico de muerte encefálica. También, la falta de aumento de la frecuencia cardiaca en más de cinco latidos /minuto después de administrar 1-2 mg de atropina intravenosa, indica una función ausente del nervio vago y sus núcleo. Este reflejo explora la actividad del X par craneal (neumogástrico o vago). (186)

14.9. Pruebas complementarias en el diagnóstico de la muerte encefálica

En 1968, la Universidad de Harvard, dicta la primera descripción de la muerte encefálica. La define como *“la perdida irreversible de todas las funciones cerebrales incluyendo las del tronco del encéfalo”*. La exploración neurológica en un enfermo en coma, demostrando la ausencia de siete reflejos del tronco encefálico, y una prueba de apnea que evidencie que no existe respiración espontanea constituyen la confirmación clínica de la muerte encefálica. Aunque, el diagnóstico de la muerte encefálica se fundamenta en la clínica, algunos autores recomiendan la utilización de pruebas complementarias además de la exploración clínica para confirmar sin ninguna duda la misma. (150) (204-205). Wijdicks EF et al afirman que las pruebas complementarias son innecesarias y cuando el diagnostico de muerte encefálica no se puede fundamentar en la exploración clínica, el diagnostico de la misma no se debe tener en consideración. (206).

En la actualidad las pruebas complementarias se realizan, para ayudar en el diagnóstico, si existen dudas respecto a la interpretación de la exploración o se puede realizar el test de apnea. (206)

Estas pruebas complementarias diagnósticas deberían cumplir unas características ideales: objetividad y fiabilidad, un alto valor predictivo positivo, gran disponibilidad, bajo coste, reducida invasividad y breve lapso de ejecución para minimizar los tiempos. Otros factores, muy importantes en el diagnóstico de la muerte encefálica son: la

ausencia de efectos secundarios relevantes en el enfermo o sus órganos y no resultar afectadas por los fármacos depresores del sistema nervioso central. Además, se deberían poder realizar a pie de cama, no depender del que realiza la exploración y ser fácilmente reproducible. (207)

La medicina actual requiere creer en una técnica diagnóstica o terapéutica. Es una medicina basada en pruebas. La tecnificación creciente de la medicina, incluso del propio acto médico y de la relación médico-paciente es uno de los aspectos de la medicina de finales del siglo XX y del XXI.

En 2005, **Herbert L Fred** introduce el término *hyposkillia* (hipopericia) para referirse a la deficiencia en las habilidades clínicas debida a que existe un mayor interés por la técnica que por el contacto con el enfermo. Esto se ha reflejado con el eslogan “*medicina high-tech low touch*”. Médicos que solicitan todo tipo de pruebas y procedimientos y que han perdido las habilidades de la exploración clínica. Como hemos señalado, los criterios de muerte del tronco cerebral son clínicos fundamentándose en la exploración clínica neurológica, sin requerir pruebas complementarias. En las reuniones preparatorias en el Ministerio de Sanidad antes de la promulgación del Real Decreto de muerte cerebral, los neurólogos señalaron que para el diagnóstico de la misma, es fundamental la clínica. En aquella época, prácticamente la única tecnología existente era el EEG y la exploración clínica era la base del diagnóstico. Los docentes comprendían y enseñaban el valor de la historia clínica y de la exploración física. Como anestesiólogo, siempre he sido consciente que además de tener que dominar diversas técnicas (habilidades) de manera rutinaria, no debemos dejar al lado los fundamentos científicos, para no encasillarnos en un oficio artesanal. La tecnología crece de forma exponencial, aportando descubrimientos inimaginables (ingeniería genética, clonación, ingeniería de tejidos, robótica inteligente, nanotecnología, etc). La tecnología ha sido, en la mayoría de los casos, la causa de la especialización y la presente y futura superespecialización en medicina. El oftalmoscopio, el laringoscopio, el otoscopio, la osteosíntesis, los rayos x, el fonendoscopio, etc., fueron el aparatage inicial que ha permitido el desarrollo de la especialización en la medicina interna y en la cirugía. La medicina moderna no logrará su

verdadero potencial hasta que no apreciemos mejor cómo funcionamos y seamos conscientes de la complejidad de lo viviente. (208-209)

La tomografía computarizada (TAC) es fundamental en el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos y enfermedades neurológicas. Otras técnicas, la resonancia magnética, el Doppler transcraneal, la arteriografía, tienen su indicación en el diagnóstico y tratamiento de algún aspecto de la patología que afecta a los traumatismos craneoencefálicos.

La TAC, en la muerte encefálica, muestra una desdiferenciación corticosubcortical, de manera que la densitometría del parénquima nervioso aparece homogénea y con una tendencia a una hipodensidad difusa. No se distingue la sustancia blanca de la gris ni se visualizan surcos ni cisuras.

Estas pruebas instrumentales pueden ser obligatorias en la gran mayoría de los países. Se basan en mostrar que no hay señales eléctricas permanentes y no existe flujo sanguíneo cerebral. Wijdicks EF, en 2002, señaló que en el 40% de los protocolos de muerte encefálica de 80 países era obligatoria la realización de pruebas complementarias. Todas las pruebas complementarias tienen falsos positivos y negativos. (210-211)

En los distintos protocolos de muerte encefálica hay diferencias en qué pruebas complementarias son necesarias. (212). En los Estados Unidos de Norteamérica, en una publicación de Shappell CN et al, realizada en 68 hospitales que incluía 226 donantes de órganos, en una cuarta parte de las muertes con criterios neurológicos se habían realizado pruebas complementarias. En la serie de Turquía, en el 82,8% de los pacientes se habían realizado pruebas complementarias, aunque no eran, por protocolo, obligatorias. En la literatura hay controversia respecto a si las pruebas complementarias permiten diagnosticar más precozmente el diagnóstico de muerte encefálica o crean cierta confusión, con los falsos positivos o negativos. (212-217)

Las pruebas complementarias son:

- Electrofisiológicas: EEG (electroencefalograma), BIS (*Bispectral*)

Index Scale), potenciales evocados auditivos y somatosensoriales de nervio mediano. Las pruebas electrofisiológicas se fundamentan en que la ausencia de actividad eléctrica indica que no existe función cerebral. (217)

- Evaluación del flujo sanguíneo cerebral, circulación vascular y/o de su perfusión tisular:
 - a) Sonografía Doppler transcraneal.
 - b) Arteriografía cerebral de los cuatro vasos arteriales. Es el “*gold standard*”.
 - c) Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).
 - d) Angiografía cerebral mediante TC (tomografía computarizada) multicorte. El angio-TAC muestra un stop del flujo cerebral.
 - e) Angiogramografía cerebral con ⁹⁹Tc-HMPAO (tecnecio-hexametil-propileno-amina-oxima) u otros radiofármacos.
 - f) Resonancia magnética. Angiorresonancia magnética. (MRA)
 - g) Tomografía computarizada con refuerzo de xenón.
 - h) Flujo sanguíneo de la arteria oftálmica.
 - i) Presión intracraneal media mayor de la tensión arterial media. Presión de perfusión cerebral sostenida menor de 5 mm Hg.
 - j) La ecografía para valorar el diámetro del nervio óptico no ha mostrado utilidad en el diagnóstico de la muerte encefálica. Sí es útil en el diagnóstico de la hipertensión intracraneal.

La interpretación de algunas de estas pruebas complementarias tiene algunas limitaciones:

- Los estudios de flujo sanguíneo cerebral con radionúclidos, xenón y tecnecio, evalúan el flujo supratentorial y se visualiza mal el de la fosa posterior y la circulación vertebrobasilar.
- Los electroencefalogramas se deben realizar con una ganancia electrónica máxima de acuerdo con las normativas de la “*American Electroencephalographic Society*”. Estas cuestiones técnicas pueden dificultar la interpretación del EEG.
- Los potenciales evocados auditivos que evalúan el tronco del encéfalo son muy útiles, junto al test de la apnea.
- Se empleará el Doppler transcraneal para determinar el flujo sanguíneo cerebral siempre con una tensión arterial sistólica mayor de 100 mm Hg.
- La determinación del consumo cerebral de oxígeno (CMRO₂) no

es útil en el diagnóstico de la muerte encefálica, aunque este parámetro disminuye en esta situación clínica.

14.10. Métodos instrumentales diagnósticos: EEG potenciales evocados, Bis y Entropía

1. Electroencefalografía

El electroencefalograma, EEG, en una muestra que incluye 91 países, es obligatorio en el 28% de los mismos y recomendado en el 47 % de los estados. (218)

La Sociedad Americana de Electroencefalografía ha establecido los requisitos técnicos para el establecimiento del diagnóstico de muerte encefálica con EEG. El registro mostrará ausencia de actividad eléctrica cerebral; EEG isoelectrico. Las ventajas que decidieron su implantación en el protocolo español fueron que estaba disponible en la gran mayoría de los hospitales, se podía realizar a pie de cama, no era invasiva, y disponíamos de un registro en papel para incorporar a la historia clínica y enseñar a los jueces en los casos judiciales (traumatismos craneoencefálicos por accidente de tráfico).

La “*American Electroencephalographic Society*”, en 1976, define el silencio eléctrico como: la falta de actividad electrocerebral por encima de los dos micro voltios cuando la recogemos en el “*scalp*” con electrodos separados 10 cm o más, con resistencias eléctricas por debajo de 10 000 Ohms, pero por encima de 100 Ohms. Las guías de EEUU recomiendan la realización de un EEG cuando la exploración neurológica no es concluyente. En una encuesta realizada en 2016, señala que el 6,5% de los hospitales de USA solicitan la realización de un EEG. (219-221)

Se requieren una serie de características técnicas en la obtención del registro del EEG, prueba necesaria en España (222):

- 1 Emplear un mínimo de ocho electrodos en el “*scalp*” y dos electrodos de referencia en lóbulos.
- 2 Que la impedancia de los electrodos esté por encima de 100 Ohms y por debajo de 10 000 Ohms.

- 3 Emplear controles de integridad de todo el sistema.
- 4 Que la distancia entre electrodos sea al menos de 10 cm.
- 5 Que la sensibilidad del aparato sea al menos de 2 microvoltios por mm durante parte del trazado e incluya una calibración apropiada.
- 6 Emplear una constante de tiempo de 0,3 o 0,4 durante parte del trazado.
- 7 Controlar los artefactos originados alrededor o por el propio paciente (ECG, electromiograma etc.).
- 8 Proporcionar estímulos dolorosos, auditivos y luminosos.
- 9 Registro de al menos 10 minutos.
- 10 Obtenerlo por técnicos cualificados y supervisados por especialista en neurofisiología clínica.
- 11 Repetirlo con intervalos de seis horas, cuando hay dudas.
- 12 No emplear EEG transmitidos por teléfono.

En resumen, el EEG permite completar el diagnóstico clínico de muerte encefálica. En estos casos se observará un registro que, a máxima amplificación y doble distancia entre electrodos, sólo muestra artefacto de electrocardiograma, sin otra actividad eléctrica añadida; es decir se observa un EEG isoelectrico. Es necesario para establecer su validez que el registro dure 30 minutos y no se observe actividad cerebral, sin artefactos ambientales y sin fármacos depresores del sistema nervioso central.

En niños muy pequeños las distancias entre los electrodos es mínima y el registro puede ser dificultoso. Además, no es infrecuente que se transmita el ECG y se artefacto así el registro del EEG. Asimismo, la monitorización hemodinámica y/o respiratoria del enfermo pueden ocasionar interferencias y artefactos en el registro de la actividad eléctrica cerebral.

Los fármacos depresores del sistema nervioso central (barbitúricos, propofol, benzodiazepinas, etc.), la hipotermia profunda, las encefalopatías metabólicas (hipoglucemia, coma hepático etc.) puede originar EEG isoelectricos. En estas situaciones, pacientes con infusiones de fármacos para sedación y/o disminuir el consumo metabólico cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y la hipertensión intracraneal es conveniente medir niveles plasmáticos de los fármacos administra-

dos o intuir, mediante modelos farmacocinéticos, las concentraciones plasmáticas de los mismos. En los neonatos, las concentraciones plasmáticas de fenobarbital de 17 mcg/ml suprimen la actividad del EEG. En los lactantes y niños concentraciones séricas de fenobarbital en rango terapéutico (15-40 g/ml) no afectan al EEG.

Los protocolos británicos insisten en la exploración rigurosa y protocolizada del tronco del encéfalo como la base científica fundamental para diagnosticar la muerte del tronco. Señalan que en algunas ocasiones hay actividad eléctrica residual mínima en el EEG que puede durar horas, hasta el EEG isoelectrico. Estos falsos positivos y negativos del EEG hacen que su validez haya sido cuestionada y criticada. En España sigue vigente en los protocolos diagnósticos en adultos. En los neonatos y lactantes pequeños es más cuestionable su utilidad. (218-223)

2. Potenciales evocados

Consideramos que en caso de duda del diagnóstico de muerte encefálica es mejor solicitar la realización de potenciales evocados que el registro del EEG. Los potenciales evocados exploran la reactividad del sistema nervioso frente a determinados estímulos sensoriales. Pueden obtenerse potenciales evocados visuales, auditivos tronco-encefálicos, y somato-sensoriales. Es una técnica no invasiva, se puede realizar a la cabecera del enfermo, se puede repetir y tiene registro gráfico. Pero lo más importante, los potenciales evocados no son abolidos por los fármacos depresores del sistema nervioso ni por la hipotermia. (219)

Los potenciales evocados auditivos tronco-encefálicos se realizan aplicando un estímulo auditivo repetitivo en un oído y luego en el otro. Exploran la vía auditiva desde la cóclea al tálamo, recorriendo el tronco del encéfalo. En las personas sin patología se observan siete ondas I-VII. Las cinco primeras son las de mayor importancia en la clínica. En la muerte encefálica desaparecen todas las ondas de origen encefálico. En algunas muertes encefálicas las ondas de origen periférico, las ondas I (activación del nervio acústico) son registradas. La desaparición de la onda I en la muerte encefálica se expli-

ca por la lesión isquémica de la cóclea que acaece después de la parada circulatoria cerebral. En casos de sordera, traumatismos del hueso temporal, o lesión del nervio auditivo los potenciales evocados auditivos tronco-encefálicos no son fiables, es decir, no diagnostican con certeza la muerte encefálica. En estas situaciones clínicas, son útiles, si se han ido monitorizando durante toda la enfermedad, pues la desaparición progresiva de todas las ondas incluida la I, documentaría el tránsito de una situación clínica pre-muerte encefálica a una muerte encefálica. Para obviar estos inconvenientes, se recomienda la realización simultánea de unos potenciales evocados somato-sensoriales, que demuestren la ausencia de respuestas intracraneales.

En los neonatos, se duda sobre su utilidad. Se han descrito casos de lesiones neurológicas graves con potenciales evocados auditivos sin ondas II a V, que se han observado con posterioridad.

Los potenciales evocados somato-sensoriales exploran la vía sensitiva que desde el nervio mediano (periferia) llega a la corteza cerebral, a través de la médula cervical, tronco del encéfalo y corteza fronto-parietal. Se realiza aplicando estímulos eléctricos en el carpo de ambas manos de manera consecutiva. En la muerte encefálica desaparecen todas las ondas del tronco y de los hemisferios cerebrales, solo persisten las ondas generadas en el plexo braquial y médula espinal (P9, P11, N13). Las lesiones del plexo braquial y las fracturas de la columna cervical, son limitaciones de esta técnica de monitorización.

La abolición de los potenciales evocados auditivos y la pérdida bilateral de los componentes intracraneales en los somato-sensoriales son pruebas con una alta fiabilidad en el diagnóstico confirmatorio de la muerte encefálica. (164) (219) (224)

3. Índice Biespectral. (BIS) en anestesia y en el diagnóstico de muerte encefálica

El BIS es un parámetro numérico EEG procesado que utiliza una suma de técnicas avanzadas de procesamiento de la señal del EEG

(Análisis Biespectral, Análisis Espectral de Potencia, y Análisis de Dominio Tiempo), a diferencia de los parámetros del EEG, el BIS únicamente procesa el Análisis Espectral de Potencia. El análisis compuesto del BIS optimiza la correlación entre el EEG y los efectos clínicos de la anestesia, y en 1996, la “*U.S. Food and Drug Administration*” (FDA) validó el BIS como una ayuda en la monitorización del efecto hipnótico de los anestésicos.

La tecnología del BIS tiene tres elementos fundamentales para monitorizar el estado cerebral durante la anestesia: el análisis biespectral, el algoritmo del BIS, y el índice biespectral.

El análisis biespectral es un sofisticado procesamiento de la señal del EEG que evalúa la relación entre los componentes de las señales y la sincronización de la captura de señales.

El algoritmo del BIS, realizado de forma empírica y derivado estadísticamente, es el elemento que integra y combina los diferentes análisis de la señal de EEG para una interpretación correlacionada con la clínica. Durante el desarrollo del BIS, se creó y analizó una base de datos del EEG de más de 5 000 sujetos a quienes se administró uno o varios de los fármacos anestésicos comúnmente utilizados en la clínica, y se evaluaron con distintas escalas de sedación. Los parámetros del EEG identificados en el análisis de los anestésicos eran: el grado de activación Beta o de alta frecuencia (14-30 Hz), la cuantificación de la sincronización de baja frecuencia, la presencia de periodos de casi supresión del EEG, y la presencia de supresiones completas (isoelectricas) en el EEG. Posteriormente, mediante modelos estadísticos de multivariable, se derivó la combinación óptima de estos parámetros del EEG para correlacionarlos con las diferentes escalas de sedación. De este proceso iterativo, el algoritmo del BIS desarrolló un parámetro procesado del EEG validado con el efecto anestésico, el BIS.

El BIS es un número entre 0 y 100 que se correlaciona con los diferentes estados hipnóticos durante la administración de un fármaco anestésico. El valor del BIS próximo a 100 significa un estado de vigilia; un BIS por debajo de 60 representa un estado anestésico, en el que es extremadamente poco probable la existencia de memoria

explicita; un BIS por debajo de 40 indica un gran efecto anestésico en el EEG, y un BIS próximo 0 indica la cercanía al efecto máximo posible que es el EEG isoelectrico. Por lo tanto existe una correlación estrecha entre la hipnosis o sedación y los valores del BIS, de manera que a mayor valor de BIS más cercano estará el despertar. La actualización de su valor se produce entre 15 y 30 segundos, según el modelo del monitor. El BIS ha sido utilizado como parte del sistema de circuito cerrado o “*closed-loop*”, para la administración de fármacos hipnóticos (propofol) o inhalatorios. (225-234)

El monitor BIS, también nos ofrece otro parámetro que es la tasa de supresión, que indica el porcentaje de registro del EEG isoelectrico en el último minuto. Así, valores de BIS bajos con tasas de supresión en ascenso indican sobredosificación de fármacos (excesiva profundidad anestésica con actividad cortical deprimida), hipotermia profunda, o isquemia cerebral por hipoperfusión.

Las aplicaciones del BIS en anestesiología-reanimación son: la medición del grado de sedación, la prevención del despertar intraoperatorio, la dosificación de fármacos anestésicos, estudiar la memoria durante la anestesia, evitar sobredosificaciones de fármacos anestésicos, evaluar lesiones neurológicas. (225-227)

El BIS se ha propuesto como monitor de una posible lesión cerebral. La variación brusca de los valores del BIS, en un enfermo con un nivel adecuado de hipnosis y analgesia puede avisarnos de las modificaciones en la función cerebral secundarios a una inadecuada perfusión cerebral. Se han descrito valores bajos de BIS en encefalopatía secundaria a hipoglucemia o anoxia.

En los traumatismos craneoencefálicos valores elevados del BIS se asocian con un buen pronóstico. Dunham et al., observaron que un BIS por encima de 60 se asocia con mayor supervivencia y mejor pronóstico neurológico, tras un traumatismo craneoencefálico. Fábregas et al., señalaron que el BIS puede predecir la recuperación de la consciencia en el traumatismo craneoencefálico grave. El BIS predice el daño neurológico después de una parada cardiaca en enfermos con hipotermia inducida. El BIS detecta precozmente la muerte encefálica en pacientes en coma. Pero el BIS no puede utili-

zarse de forma exclusiva para confirmar la muerte encefálica. Es útil como señal de alarma, ya que detecta precozmente el inicio de un enclavamiento cerebral. De tal forma, que tasas de supresión altas y un EEG plano mantenido es muy sugestivo de muerte encefálica. Un BIS de cero con una tasa de supresión 100 se correlaciona con otros métodos de diagnóstico. (228-232)

Con la utilización de los relajantes neuromusculares que bloquean las respuestas motoras somáticas (movimiento) que podrían avisarnos de una profundidad anestésica no adecuada, aparecen las primeras publicaciones sobre despertar intraoperatorio (DIO). La monitorización BIS cuantifica la profundidad hipnótica. El despertar intraoperatorio se define como el recuerdo explícito que se produce durante una anestesia general. La capacidad para recordar los acontecimientos a posteriori es un rasgo fundamental de esta definición. La consciencia intraoperatoria sin recuerdos y la reactividad intraoperatoria (obedecer órdenes) sin recuerdos no se incluyen en esta definición. EL DIO puede variar en duración e intensidad, y se basa necesariamente en la experiencia subjetiva del paciente. (235-236)

Se ha sugerido que una notificación de despertar intraoperatorio debe contener información que pueda confirmarse objetivamente, como el relato de una conversación que se efectuó en el quirófano durante la anestesia. Nunca debemos ignorar y ser escépticos respecto a la posibilidad de lo que nos refiere el paciente sea un despertar intraoperatorio. El DIO puede provocar trastornos psiquiátricos importantes y duraderos. (237-238)

Los estudios más importantes sobre la incidencia de despertar intraoperatorio prospectivos publicados son tres. También, hay publicaciones con defectos metodológicos importantes. Solo vamos a reseñar los que aportan unos resultados más fidedignos. Myles et al entrevistaron a 10 811 pacientes en las 24 horas posteriores a la cirugía en un hospital de Australia (sin servicios de cirugía pediátrica ni obstétrica). Observaron una incidencia de DIO del 0,1%. También, analizaron la satisfacción del enfermo y lógicamente el DIO se asoció con insatisfacción. (239). Sandin et al realizaron un estudio prospectivo con 11 785 pacientes en dos hospitales suecos. Observaron una incidencia de DIO también del 0,1% en pacientes a los que no se les

había administrado relajantes neuromusculares durante la cirugía. Pero la incidencia de DIO era del 0,18% en los enfermos que si habían sido relajados durante la cirugía. (240). Sebel et al, en el tercer estudio con metodología correcta, prospectivo y multicéntrico con 19 576 enfermos, realizado en EEUU, determinaron una incidencia global de DIO del 0,13%. (241). En 2009, Malviya et al realizaron un estudio en pediatría con 1830 niños de 5 a 15 años, en tres hospitales en EEUU. Este estudio observacional de cohortes prospectivo demostró una incidencia de DIO posible/probable de 0,8%. El único factor que se asoció, con significación estadística con el DIO, fue en los procedimientos endoscópicos. Los niños con consciencia intraoperatoria no desarrollaron angustia a corto plazo. (242)

En resumen, la incidencia global de DIO es en torno del 0,2%. El DIO es un incidente clínico muy importante, pues puede generar estrés postraumático y reclamaciones médico legales.

En la actualidad sabemos que la incidencia de DIO varía en función del procedimiento quirúrgico realizado. La incidencia es más elevada durante la cirugía cardiaca (0,4%-1%), la cirugía traumatológica y la obstétrica. Respecto a la técnica anestésica, ha habido importantes discusiones de si alguna técnica en particular predisponga más que otra a la prevención del despertar intraoperatorio. Los fármacos inhalatorios tienen la ventaja de poder medir continuamente su concentración alveolar durante la anestesia. La monitorización BIS se utiliza más en las técnicas intravenosas, sin inhalatorios. Hay estudios que demuestran que la monitorización con BIS no es superior para prevenir el DIO que la monitorización del fármaco inhalatorio espirado. La monitorización intraoperatoria con BIS puede reducir la incidencia de DIO. También, disminuye la sobredosificación de fármacos anestésicos. (243-246)

En 2005, la “*American Society of Anesthesiologists*” publicó el documento “*Practice advisor for intraoperative awareness and brain function monitoring*” que incluía una revisión sistemática de las evidencias científicas sobre las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento del DIO. En España, en 2006, la Sociedad Madrid-Centro de Anestesiología y Reanimación, que yo presidía, publicó en español e inglés una monografía sobre el despertar intraoperatorio donde

se especificaban una serie de medidas para su prevención. Finalmente la NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) en 2012 publicó unas Guías de Práctica Clínica donde recomienda el uso de monitores de profundidad hipnótica en: pacientes de alto riesgo de DIO, enfermos de alto riesgo de sufrir un exceso de profundidad anestésica y para pacientes que reciben anestesia total intravenosa (TIVA). (247-252)

4. Entropía

En física se define la entropía como: “Magnitud resultante del cociente entre el calor absorbido por un cuerpo y la temperatura a que lo absorbe”. Este concepto es utilizado principalmente en termodinámica. A causa de que la entropía varía con los cambios de estado (de sólido a líquido) y tiende a incrementarse con el tiempo, se ha considerado que podría ser la medida del desorden de un sistema.

La entropía se relaciona con la predictibilidad y la aleatorización. Valores elevados de entropía a menudo se asocian con mayor aleatorización y desorden. El interés en la entropía creció desde que se evidenció como un parámetro capaz de caracterizar los comportamientos caóticos. La entropía aproximada no se describió para examinar un modelo determinado sino para aplicarlo de manera amplia a múltiples conceptos, siendo una fórmula estadísticamente válida para el análisis de datos, diferenciándolos según su regularidad y prediciendo valores sucesivos de la misma serie. La entropía aproximada tiene tres ventajas principales en comparación, con otros algoritmos entrópicos de uso estadístico:

- No se ve afectada por el ruido o artefactos gracias a una serie de filtros.
- Da una información significativa con un número razonable de datos.
- Es finita para los procesos fisiológicos.

La entropía aproximada se ha utilizado en endocrinología para caracterizar la normalidad o anormalidad de las concentraciones hormonales. También, para el análisis del ECG determinando la variabilidad

en el ritmo cardiaco después de un infarto de miocardio, y después de la cirugía cardiaca.

La entropía de Shannon o teoría matemática de la comunicación es la medida de la dispersión, variación o diversidad de los datos de una serie. Si los datos son muy uniformes la entropía es baja, y al revés. La entropía intenta predecir los distintos valores que irá tomando el EEG basándose en los ya observados, pero su gran impedimento para generalizarse es la variabilidad interindividual. Por esta razón, y para salvar esta limitación, se desarrolló la entropía espectral, que se obtiene aplicando a la entropía de Shannon la transformación rápida de Fourier.

Una ventaja de la entropía espectral es la posibilidad de separar los diferentes rangos de frecuencia del EEG en baja frecuencia y alta frecuencia. Ello permite que las frecuencias mayores sean analizadas de una manera más rápida y que al dividir las frecuencias podamos saber si la aportación principal a los valores de estas variables viene dado por el EEG o EMG. En el monitor comercializado por “*Datex-Obmeda*” (hoy GE) *M-Entropy* existen dos indicadores:

- La entropía de estado que recoge desde los 0,8 Hz hasta los 32 Hz de frecuencia (son las bajas frecuencias, que incluye la parte dominante del EEG) su tiempo de actualización es entre 15 y 60 segundos.
- La entropía de respuesta recoge desde 0,8 Hz hasta 47 Hz de frecuencia, su tiempo de actualización es de 1,92 segundos.

La aparición de señal en el EMG (electromiograma), a menudo indica que el enfermo está respondiendo a estímulos externos, como pueden ser dolor secundario al proceso quirúrgico. Los valores de entropía de estado van de 0 hasta 91, y los de entropía de respuesta van desde 0 hasta 100.

La entropía en la muerte puede ser útil, pero plantea dificultades de interpretación. (253-257)

14.11. Métodos instrumentales diagnósticos que evalúan el flujo sanguíneo cerebral

La base científica de utilización de exploraciones complementarias que evalúan de manera directa o indirecta el flujo sanguíneo cerebral es “el cese completo de la circulación en un cerebro normal durante más de diez minutos es incompatible con la supervivencia neuronal”, en cualquier edad de la vida. En los niños y neonatos los más utilizados son la angiogramagrafía cerebral y la sonografía Doppler transcraneal.

1. Angiografía Cerebral

La demostración con angiografía cerebral de ausencia de flujo sanguíneo cerebral en los cuatro vasos arteriales, las dos carótidas y las dos vertebrales, es una prueba definitiva de muerte encefálica. Los inconvenientes de realizar esta prueba sistemáticamente son: la disponibilidad de unidad de neuroradiología, el traslado del enfermo, la naturaleza invasiva de la prueba, las posibles alteraciones hemodinámicas de la inyección de contraste hipertónico en vasos sin flujo. Pueden existir falsos negativos en craniectomía descompresiva o en enfermos con drenaje ventricular. En la actualidad hay otros métodos confirmatorios no invasivos tan fiables como la angiografía.

La ausencia de flujo sanguíneo cerebral en los cuatro vasos, evidencia la parada circulatoria del encéfalo y es una evidencia irrefutable de muerte encefálica. En los neonatos y lactantes pequeños puede visualizarse un flujo sanguíneo cerebral residual. En estos enfermos la distensibilidad del cráneo no permite que la hipertensión intracraneal grave suprima totalmente el flujo sanguíneo cerebral.

La angiografía cerebral por sustracción digital, por vía intravenosa o intraarterial, se basa en los mismos principios que la angiografía convencional. Es una técnica menos invasiva, más cómoda de realizar (sobre todo, si es por vía intravenosa). Es una técnica fiable en los neonatos con muerte encefálica. La realización de un angio-TC se utiliza cada vez más, por su amplia disponibilidad en los centros asistenciales, aunque requiere el traslado del enfermo, la administración de contrastes, etc. (153) (163) (181) (204) (206) (258-260)

2. Sonografía Doppler Transcraneal

La sonografía Doppler transcraneal está fundamentada en el efecto Doppler, principio enunciado por el físico austriaco del mismo nombre. El monitor Doppler transcraneal tiene un flujo bidireccional que emite señales pulsadas de baja frecuencia a 2 Mhz y una potencia elevada de unos 350 mW, lo que permite atravesar la estructura ósea del cráneo. Estas señales son reflejadas por la sangre de las arterias cerebrales determinando un cambio de frecuencia de acuerdo a la velocidad de flujo. Las modificaciones en la frecuencia son procesadas por un analizador espectral generando una curva de morfología típica que denominamos sonograma. Durante la exploración también oímos los datos acústicos mediante percepción directa de la señal Doppler.

La sonografía Doppler transcraneal permite diagnosticar la muerte encefálica visualizando el cese de la circulación cerebral. El diagnóstico de la muerte encefálica con el Doppler transcraneal exige gran meticulosidad y sistemática en su realización. Se deben explorar todos los vasos intracraneales, arteria cerebral media, cerebral anterior, posterior, basilar y vertebral. En todas ellas se ha de confirmar un patrón Doppler compatible con muerte encefálica. Los hallazgos de esta técnica de monitorización tienen una excelente correlación con la arteriografía de los cuatro vasos y con la angiogramografía isotópica. Tiene la ventaja de no ser invasiva, es portátil, y que no se ve interferida con los tratamientos farmacológicos con depresores del sistema nervioso central. Exige cierta experiencia en su manejo e interpretación. Pero no es difícil su curva de aprendizaje para interpretar la sonorización arterial e interpretar el registro.

El Doppler permite la medición no cruenta de la velocidad de flujo sanguíneo en las arterias cerebrales de la base. En la muerte encefálica se observa un movimiento de reverberación oscilante en las formas de las ondas de velocidad de flujo. El diagnóstico se efectúa por el hallazgo del fenómeno de reflujo durante la sístole tardía luego de la inyección anterógrada de sangre en el árbol vascular. El patrón sonográfico más aceptado de parada circulatoria cerebral es la presencia de “flujo diastólico invertido” y el patrón de “espigas sistólicas”, siguiendo las recomendaciones de la “Task Force de

Neurosonología” y la “Sociedad Española de Neurosonología” sobre el diagnóstico de muerte encefálica. (261-262)

La monitorización se realiza a través de las “ventanas sónicas”: temporal, orbitaria, occipital y retromandibular, o la fontanelas permeables. Analizamos, la morfología del sonograma, la velocidad de flujo sanguíneo en las arterias intracraneales, la velocidad sistólica (Vs), la velocidad diastólica (Vd), la velocidad media (Vm) y los índices de resistencia al paso de dicho flujo, como el índice de pulsabilidad (IP) de *Gosling* o el índice de resistencia (IR) de *Pourcelot*.

La muerte encefálica se diagnostica con la identificación de los siguientes registros de gran resistencia vascular distal, que son consecuencia de la hipertensión intracraneal en los hematomas cerebrales, infartos masivos de los hemisféricos cerebrales etc:

- Flujo reverberante: “Flujo oscilante bifásico” o “flujo diastólico invertido”. Se caracteriza por la presencia de flujo anterógrado en sístole y retrogrado en diástole. Este patrón aparece cuando la presión intracraneal es igual o más elevada que la presión sistólica arterial. Cesa la presión de perfusión cerebral que es igual a la presión arterial media menos la presión intracraneal. Primero, observaremos una disminución de la amplitud de la diástole hasta aparecer invertido en comparación con la sístole (flujo reverberante) y finalmente queda un mínimo flujo sistólico que progresa hasta su desaparición, es decir, que no se objetiva flujo alguno.
- Espigas sistólicas: En este patrón se observan únicamente pequeñas ondas sistólicas anterógradas, cortas puntiagudas y sin obtenerse flujo durante el resto de la sístole ni en la diástole. Las espigas sistólicas tienen menos de 200 ms de duración y una velocidad de pico sistólico inferior a 50 cm/seg. También, se pueden visualizar patrones transitorios entre el “flujo oscilante” y las “espigas sistólicas”.
- Ausencia de sonograma: se observa en casos muy evolucionados de muerte encefálica, donde no se detecta señal alguna de flujo. En este patrón, es fundamental para su validez, que el explorador que visualiza este patrón sea el mismo que previamente haya observado presencia de flujo.

Una secuencia en el patrón diagnóstico de muerte encefálica con el Doppler sería: reverberante, seguido de un patrón únicamente sistólico y finalmente pequeñas espigas sistólicas hasta no obtener ninguna señal Doppler. Es importante destacar que deben encontrarse algunos de estos patrones en todos los vasos intracraneales explorados como requisito para realizar el diagnóstico de muerte encefálica. No es infrecuente que, según la etiología que desencadenara la muerte encefálica, encontremos unos patrones más precozmente en unos territorios que en otros. Un ejemplo es detectar un patrón reverberante en la arteria cerebral media y en las arterias vertebral y basilar un flujo de sístole-diástole prácticamente normal. La evolución en las horas siguientes demostrará patrón reverberante en el territorio vertebro-basilar. (263)

En los neonatos y lactantes pequeños es difícil encontrar el patrón de flujo reverberante. El Doppler transcraneal no monitoriza la velocidad del flujo continuamente. Por lo tanto, se realizará siempre después de la exploración neurológica del tronco del encéfalo y siguiendo el protocolo legal y científico de diagnóstico de muerte encefálica. Esta monitorización, para detectar parada circulatoria cerebral, se realizará dos veces, separadas al menos con 30 minutos de intervalo.

En los neonatos, lactantes pequeños con fontanelas permeables, y en los enfermos con craniectomías descompresivas o con drenajes ventriculares puede observarse persistencia de flujo en alguna arteria cerebral, aunque existan criterios clínicos y EEG de muerte encefálica.

La sonografía Doppler transcraneal tiene una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la muerte encefálica en adultos y niños. Monteiro et al., en su metanálisis que incluía 10 estudios encuentran que la sonografía Doppler tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 99% comparada con la exploración clínica. (264)

El Doppler transcraneal es la prueba instrumental no invasiva más utilizada, en la práctica clínica, para el diagnóstico de la muerte encefálica y otras patologías neurológicas. Su importancia ha trascendido a la novela de ficción. Así, el escritor **José Manuel Caballero Bonald** en su novela "Campo de Agramante", editada en 1992, la ini-

cia con: “*Cuando medio comprendí que podía oír ruidos antes de que se produjesen, ni siquiera lo considera una rareza*”. Escribe Caballero Bonald en la página 233 de la misma: “*De las distintos análisis que me practicaron, ni las radiografías ni el escáner me reportaron mayores alarmas: sólo corroboré lo que ya sabía a propósito del proceso degenerativo de las cervicales. Pero el último tuvo sus sorpresas. Se trataba de una exploración denominada “doppler intercraneano”, la cual concluyó con un diagnóstico que, no por ininteligible, dejó de asustarme. Lo que habían descubierto eran unos difusos síntomas relacionados con la isquemia cerebral, producidos (lo copio del informe) “por reducción de la velocidad de los flujos de las arterias que alimentan la masa encefálica y por la aparición de placas en las paredes de las bifurcaciones carotideas”. Aun sin saber qué significaba todo eso, me quedé anonadado*”. Traemos a colación esta descripción de **Caballero Bonald**, para señalar la popularidad de esta técnica diagnóstica, y reseñar que se debe escribir con mayúsculas. (265). Pues, **Christian Andreas Doppler** (1803-1853) fue un matemático y físico austriaco, principalmente conocido por su hipótesis sobre la variación aparente de la frecuencia de una onda percibida por un observador en movimiento relativo frente al emisor (efecto Doppler). Doppler empleó una locomotora para demostrar su hipótesis. Colocó un grupo de músicos, recordemos que nació en Salzburgo, en un ferrocarril y les indicó que tocaran la misma nota musical mientras otro grupo de músicos, en la estación del tren, registraba la nota musical que oían mientras el tren se acercaba y alejaba de ellos sucesivamente.

En España, según los resultados de un estudio multicéntrico realizado con 1844 pacientes diagnosticados de muerte encefálica en 42 unidades de cuidados intensivos, la exploración complementaria más utilizada es el EEG seguida del DTC (Doppler transcraneal). Esta última exploración es la prueba instrumental no invasiva que evalúa el flujo sanguíneo cerebral más usada. (158)

3. Angiogramografía Cerebral

La angiogramografía cerebral es otra prueba complementaria, de perfusión tisular cerebral, en el diagnóstico de la muerte encefálica,

que se realiza inyectando un radiofármaco lipofílico que atraviesa la barrera hematoencefálica intacta. El radiofármaco que se usa en los Servicios de Medicina Nuclear es el Tc99-HMPAO (hexametil-propileno-amino-oxima). Está al ser muy lipofílico se capta por el cerebro y se convierte en una molécula no lipofílico que es retenido en el cerebro.

La técnica, de manera somera, se realiza de la siguiente manera:

- Tras la inyección del radiofármaco mediante la gammacámara se analiza el flujo sanguíneo cerebral en la fase angiogramagráfica. En las personas sanas se observa actividad en ambas carótidas, polígono de Willis y arterias cerebrales medias y anteriores. En la muerte encefálica no se visualiza este flujo. En los neonatos y prematuros la inyección del radiofármaco se realiza a través de la vena umbilical. Hay que tener cuidado y comprobar que la punta del catéter no se localice dentro o por debajo de la salida del conducto de *Aranzio*, para evitar que el radiofármaco sea captado por el hígado y no llegue al cerebro.
- Después de cinco minutos de la fase de angiogramagrafía se realizan las imágenes estáticas o planares, en proyección anterior, lateral derecha y lateral izquierda, para estudiar la captación en los hemisferios cerebrales y en la fosa posterior del radiofármaco. En la muerte encefálica no se observa captación en el parénquima cerebral. La imagen que se obtiene se la denomina como “el signo del cráneo hueco”. (*Hollow skull phenomenon*). En algunas ocasiones se puede visualizar el seno sagital superior, por el drenaje de la arteria carótida externa a través de venas emisarias o vasos meníngeos en el seno. Este hallazgo no invalida el diagnóstico de muerte encefálica.

La ausencia de perfusión en los hemisferios cerebrales y fosa posterior, signo del “cráneo hueco” se considera como el patrón gammagráfico compatible con el diagnóstico de muerte encefálica. Es importante durante la exploración mantener una presión de perfusión cerebral adecuada.

El principal inconveniente de esta técnica, es que exige el traslado del enfermo al Servicio de Medicina Nuclear. Aunque algunos servi-

cios disponen de gammacámaras portátiles. Es una técnica con alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de muerte encefálica, tanto en adultos como en pediatría. No se ve interferida por el tratamiento de la hipertensión intracraneal ó con fármacos depresores del sistema nervioso central. (266)

La dosis recibida por el profesional que realiza la exploración por paciente, que permanezca 5 minutos después de la inyección del radiotrazador a una distancia menor de 30 cm durante más de 10 minutos, sería 9,9 microSievert (μSv), lo que equivaldría al 1% del límite de dosis para exposición poblacional en un año (1 miliSievert/año) o el 0,0495% del límite de dosis para exposición ocupacional en un año (20 miliSievert/año). (267)

El uso de MGP, que describimos a continuación, ofrece una información fidedigna cerca del estado de perfusión encefálica en términos de viabilidad neuronal. (207)

4. Minigammacámara Portatil

Dentro de los test diagnósticos disponibles, la gammagrafía de perfusión cerebral con trazadores lipofílicos, como el tecnecio 99 meta-estable-hexametil-propilen-amino-oxima, (HMPAO) ha sido validada en el diagnóstico de la muerte encefálica. Es una prueba segura, fácil de realizar e interpretar con la colaboración del Servicio de Medicina Nuclear, y con una sensibilidad y especificidad al 100%. En los EEUU, es una exploración de primera línea, es considerada un estándar de referencia y es el test más utilizado para el diagnóstico de muerte encefálica. Se puede utilizar en la población pediátrica. Esta prueba no interfiere con los fármacos utilizados en el tratamiento de estos enfermos en situación crítica. Valora tanto el flujo sanguíneo cerebral como la perfusión. (268-269)

Uno de los inconvenientes de esta prueba diagnóstica, es la necesidad de disponer de un servicio de radio-farmacia para preparar el radiofármaco. Aunque, los Servicios de Medicina Nuclear cuentan con la posibilidad de disponer del radioisótopo y la realización de la exploración no exige de otros equipos de detección especializada ni

sofisticados. Esta técnica diagnóstica con minigamma cámara portátil se ha extendido en su utilización y presenta resultados contrastados en la detección del ganglio centinela en la cirugía del cáncer de mama, tumores de cabeza y cuello, y urológicos.

14.12. Otras exploraciones en el diagnóstico de la muerte encefálica

Otras exploraciones para el diagnóstico complementario de la muerte encefálica son: la tomografía computarizada con xenón, la angiografía por resonancia magnética, la angiografía con tomografía computarizada espiral, la medición de la presión intracraneal, de la amplitud de la onda de presión intracraneal y de la presión de perfusión cerebral, y la espectroscopia por resonancia magnética.

La angiografía con tomografía computarizada espiral (helicoidal) ha sido más empleada, es rápida de realizar y eficaz. Valora el flujo arterial y venoso intracraneal. No existe un consenso claro sobre la interpretación de los resultados en el diagnóstico de la muerte encefálica. No tiene una sensibilidad del 100%. Taylor et al han publicado una sensibilidad del 84% en el diagnóstico de la muerte encefálica. (258-260)

La utilidad de todas estas pruebas instrumentales radica en que confirman, en caso de duda, el diagnóstico de muerte encefálica y permiten disminuir los periodos de observación.

1. La oximetría del bulbo yugular. (SjO₂)

La oximetría del bulbo yugular o la saturación de oxígeno de la sangre venosa que sale del cerebro puede ser medida a través de un catéter que permita la extracción de muestras repetidas o bien mediante monitorización continua. La saturación de oxígeno del drenaje venoso cerebral proporciona información acerca del consumo metabólico cerebral global y su relación con el aporte de oxígeno. El aporte de oxígeno al cerebro puede medirse con la diferencia entre el contenido arterial de oxígeno y el contenido venoso de oxígeno. La monitorización de la SjO₂ permite conocer la reserva global

de oxígeno cerebral, pero es poco específica para detectar las alteraciones en la circulación regional que provocan lesiones hipóxicas focales con escasa repercusión en el balance global. Así, una SjO_2 normal no descarta lesiones isquémicas regionales, pero una SjO_2 baja indica isquemia global y/o focal. Esta dificultad es una de las principales limitaciones de esta técnica. Además, es una monitorización invasiva, requiere introducir un catéter en el bulbo de la vena yugular. Existe amplia experiencia con esta técnica en: los traumatismos craneoencefálicos graves, la hemorragia subaracnoidea, la endarterectomía carotídea, la cirugía cardíaca, etc. En ausencia de anemia y de cambios en la saturación arterial de oxígeno en el bulbo de la yugular, aumentos en la SjO_2 por encima del 75% (valor normal 70%) sugieren que hay áreas extensas cuya aporte de oxígeno es excesivo para sus requerimientos metabólicos o bien que existe un infarto cerebral extenso, con tejido isquémico que no consume oxígeno. Se considera que una disminución inferior al 50% es diagnóstica de hipoperfusión cerebral compensada (existe un aumento de la extracción de oxígeno pero no existe una isquemia franca). Valores de la SjO_2 inferiores al 40% se asocian a isquemia cerebral global. La medición de la SjO_2 permite analizar otros parámetros: diferencia de oxígeno arteria-venoso yugular, extracción cerebral de oxígeno, consumo metabólico cerebral, consumo cerebral de oxígeno, índice de lactatos. En la muerte encefálica Díaz-Regañón G et al., han analizado en 118 enfermos, con criterios clínicos y EEG de muerte encefálica después de un traumatismo craneoencefálico grave, la relación entre la saturación venosa de oxígeno medida en la aurícula derecha (con un catéter venoso central, SvO_2) y la saturación venosa del bulbo de la yugular (SjO_2). Esta relación se expresa mediante la fórmula $CvjO_2 = SvO_2 / SjO_2$. Una $CvjO_2$ menor de 1 se detectó en 114 pacientes. Solo en cuatro enfermos (3,38%) se evidenció una $CvjO_2$ mayor de 1. Los autores consideran que esta relación tiene una sensibilidad del 96,6% y una especificidad del 99,3%, un valor predictivo positivo de 99,1% y un valor predictivo negativo del 97,4%. Esta técnica diagnóstica está prácticamente abandonada en clínica por su carácter invasivo y las limitaciones de la misma. La SjO_2 depende del flujo sanguíneo cerebral y si no se conoce este parámetro, la interpretación de la misma es limitada. Es un mejor monitor de la oxigenación encefálica la espectroscopia para longitudes de onda cercanas al infrarrojo, que no es invasivo. (270-272)

2. Oximetría cerebral regional

La oximetría cerebral transcraneal o transcutánea (saturación cerebral de oxígeno) es una medida regional de la saturación de oxígeno del parénquima cerebral. Es una técnica no invasiva, que mediante la espectroscopia próxima al infrarrojo, colocando un sensor en la región frontal del enfermo, capta la saturación regional de oxígeno de los tejidos subyacentes (85% de la señal procede de la corteza cerebral y un 15% de tejido extracerebral), que corresponde a los territorios de perfusión de las arterias cerebral anterior y media. Este sistema de monitorización se caracteriza por realizar muestreos de la circulación capilar (arterial y venosa). La señal recogida representa el porcentaje de hemoglobina oxigenada venosa (Hb oxigenada/Hb total, siendo la Hb total igual a la Hb oxigenada + Hb desoxigenada) de donde resulta la fórmula siguiente:

$$\text{Saturación regional oxígeno} = \text{Hb oxigenada} / \text{Hb total}$$

La luz de espectroscopia próxima al infrarrojo emitida atraviesa los tejidos subyacentes, siendo parte de la misma absorbida por los cromóforos del tejido y el resto es captada por el receptor. Los cromóforos de los tejidos (Hb oxigenada, Hb desoxigenada; citocromo C oxidasa Caa3) tienen diferentes capacidades de absorción de la luz. Los valores obtenidos representan la cantidad de estos cromóforos, indicando una estimación sobre el volumen sanguíneo, el flujo sanguíneo y la oxigenación cerebral. La captación de la señal no se afecta ni por el grado de profundidad anestésica ni por la hipotermia. A diferencia de la pulsioximetría, no requiere onda pulsátil. Asimismo, permite calcular la extracción fraccionada de oxígeno cerebral:

$$\text{Extracción cerebral de oxígeno} = \frac{\text{Saturación arterial de oxígeno} - \text{Saturación regional de oxígeno}}{\text{Saturación arterial de oxígeno}} \quad (273)$$

El incremento de esta fracción, indica un aumento de la extracción de oxígeno por el cerebro y orienta a un mayor consumo de oxígeno en relación con el aporte. Una disminución de la fracción de extracción sugiere una menor utilización de oxígeno por el tejido cerebral en comparación con el aporte. Por lo tanto, la saturación cerebral de

oxígeno analiza el balance entre el aporte y demanda de oxígeno al cerebro. Los valores normales aceptados son porcentajes entre 50%-70% en niños y 58%-82% en adultos. (273-275)

La oximetría cerebral monitoriza las variaciones en la saturación cortical de oxígeno en la región cubierta por un sensor, el cual está compuesto por un diodo emisor de luz (denominado LED), que genera ondas de luz de un espectro cercano al infrarrojo y dos detectores de superficie situados a una distancia mínima de 2,5 cm. del foco de luz, y que penetran más allá de la duramadre, aproximadamente a una profundidad de 3-4 cm. El tejido analizado es sustancia gris y blanca más superficial de la corteza frontal. Tanto el emisor de luz como los dos foto-detectores están acoplados sobre un material adhesivo, que se coloca en la región frontal de la cabeza del enfermo, alejado del seno longitudinal superior. El sistema realiza 15 mediciones por segundo y el valor que muestra la pantalla se actualiza cada 4 segundos. La monitorización se puede realizar uní o bilateralmente. (276)

Las bases físicas de este monitor se fundamentan en un espectroscopio que mide a tiempo real dos longitudes de onda (730-810 nm). Tiene un emisor de fotones de la suficiente potencia para atravesar los tejidos blandos y el hueso de la calota. Los fotones de longitud de onda cercana al infrarrojo son absorbidos por los cromóforos del tejido subyacente al cerebro, principalmente por la hemoglobina oxigenada y la desoxigenada que son los cromóforos predominantes. La luz de espectroscopia próxima al infrarrojo es absorbida por los cromóforos presentes en los tejidos, dependiendo el grado de absorción de luz directamente del estado de oxigenación de los mismos. Este dato se puede relacionar con el volumen sanguíneo cerebral y con el grado de oxigenación del tejido cerebral. El resto de luz no absorbida es captada por los foto detectores situados a 3 y 4 cm del foco emisor. (273-274)

La aplicación clínica de este monitor se ha desarrollado principalmente en neonatos, como una espectroscopia de transmisión. En los adultos, al tener un diploe de mayor grosor, es preferible la espectroscopia de reflexión. Se utiliza en las endarterectomías de la carótida y en la cirugía cardiaca con bypass cardiopulmonar. En la prác-

tica clínica, asumiendo que el contenido arterial de oxígeno, la hemoglobina y el consumo cerebral de oxígeno permanecen constantes, la saturación cerebral de oxígeno puede estimar de forma indirecta el flujo sanguíneo cerebral. Un descenso de la saturación cerebral de oxígeno será indicativo de hipoperfusión. En la actualidad la monitorización del enfermo neuroquirúrgico es multimodal. (273-275)

En la muerte encefálica se registra un descenso brusco de la saturación cerebral de oxígeno hasta valores menores del 40% para posteriormente mantenerse por encima del 85%, que es cuando la presión de perfusión cerebral y el consumo de oxígeno cerebral son próximos a cero. (276-279). Se recomienda cautela en la valoración de los valores de la oximetría cerebral no invasiva en los pacientes diagnosticados de muerte encefálica. Los valores de oximetría cerebral no invasiva pueden ser normales y los de la extracción de oxígeno tisular indexada también son normales. (275) (277-280)

Las limitaciones de este monitor en el adulto son las contaminaciones de la señal por fuentes de tejidos no cerebrales (cuero cabelludo, hueso, etc.). La ictericia intensa, la presencia de hemoglobinas anormales, el edema tisular, los hematomas, las alteraciones óseas o el exceso de luz ambiental pueden ser fuente de valores erróneos de oximetría cerebral. (276)

3. Monitores de nocicepción

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, intervalo R-R, ha sido estudiado en el contexto del diagnóstico de las lesiones del tronco encefálico. Biswas A et al., en 2004, señalaron que en los niños, con traumatismos craneoencefálicos, con una puntuación en la escala de Glasgow menor o igual a ocho puntos, existía una correlación entre el pronóstico neurológico funcional y la relación LF/HF (*low frequency/high frequency*). Los enfermos que iban a evolucionar hacia la muerte encefálica tenían valores en la relación LF/HF más bajos durante las primeras 72 horas después del ingreso hospitalario, y era muy acusada esta disminución en las primeras cuatro horas, lo que expresa la pérdida de la regulación autonómica del

corazón. Con metodología similar, otros autores, pero con periodos de estudio más breves, han analizado la variabilidad de la frecuencia cardiaca, con resultados similares en la mayoría de los casos. (281-284)

El estímulo quirúrgico ocasiona un daño tisular y este una señal nociceptiva. Los tejidos lesionados liberan electrolitos y mediadores químicos (potasio, bradiquinina, prostaglandinas, sustancia P e histamina) cuya acción sinérgica desencadena la respuesta inflamatoria. En esta repuesta, las citocinas inflamatorias tienen un papel fundamental. Estas son: el factor de necrosis tumoral α , la interleuquina 1 y la interleuquina 6 (TNF- α , IL-1, IL-6). La señal nociceptiva se transmite al sistema nervioso central por aferencias somato-sensoriales y simpáticas, activando el hipotálamo que estimula a su vez la hipófisis. Esta glándula activa la secreción de adrenalina y cortisol por las glándulas adrenales, así como la secreción de glucagón por el páncreas. Al mismo tiempo que se activa el sistema simpático se produce una supresión aguda de la actividad parasimpática. (31)

Las respuestas al estrés, se desarrollan para disminuir la agresión tisular, facilitar su reparación y asegurar la supervivencia el individuo. Sin embargo un exceso de esta repuesta puede producir un incremento de las distintas morbilidades perioperatorias e incluso un aumento de la incidencia de disfunción multiorgánica y fallecimiento.

El electromiograma (EMG) se utiliza como monitor precoz para detectar una disminución de la profundidad de la hipnosis y nocicepción. La utilidad del EMG ha sido evaluada en estudios clínicos, que abordan la capacidad para predecir cuándo se va a mover el enfermo a medida que se disminuyen las concentraciones del fármaco anestésico en un momento determinado de la cirugía. En estos estudios algunos de los pacientes mostraban un aumento en la frecuencia del EMG antes del movimiento. Sin embargo, en la mayoría de las publicaciones no se pudo confirmar que sea un predictor del movimiento. Teóricamente el nivel de frecuencia del EMG puede tener utilidad en la dosificación de los analgésicos. La expresión facial del dolor es bien conocida y es independiente del tipo de estímulo doloroso. Pequeños cambios en la frecuencia del EMG pueden reflejar un nivel de analgesia inadecuada. (31)

En los últimos años, se han desarrollado monitores para monitorizar la nocicepción durante la cirugía. El “*Composite Variability Index*” (CVI) utiliza la EMG. En este monitor se combinan los valores de la variabilidad del BIS y EMG con el BIS a través de un algoritmo que ha mostrado su utilidad en la monitorización del equilibrio nocicepción/antinocicepción.

El “*índice de stress quirúrgico*” SSI/SPI representa una medida del equilibrio nocicepción/antinocicepción. La supresión de la amplitud de la onda de fotopletismografía refleja la respuesta simpática y se correlacionó con la intensidad del estímulo quirúrgico y con la concentración del fármaco opioide (remifentanilo) en el compartimento efecto. Además de la pletismografía, la variabilidad en el intervalo de latido cardíaco también mostró una buena correlación con la concentración del opioide (remifentanilo). El SPI se calcula utilizando ambos parámetros. Se muestra como un valor numérico entre 0 y 100. Se ha utilizado para la detección de estimulación nociceptiva con la incisión de la piel, y durante el acto anestésico-quirúrgico. El SPI mostró una correlación moderada con los niveles de hormona de estrés intraoperatoria (ACTH). (31)

El “*índice de nocicepción analgesia*” (ANI) representa una variable derivada a partir del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que se define como pequeñas oscilaciones entre latido y latido del electrocardiograma. El equilibrio nocicepción/antinocicepción se monitoriza a través de la VFC, siendo mayor sus oscilaciones cuando mayor es este desequilibrio. Con el fin de facilitar su uso clínico se ideó un índice numérico, que varía entre 100 y 0 dependiendo del predominio parasimpático. El valor Cien, representa una alta modulación del sistema nervioso parasimpático o bajo nivel de estrés. El valor Cero significa una modulación parasimpática muy baja o elevado nivel de estrés. El ANI ha sido evaluado en anestésicas basadas en propofol y remifentanilo. Fue desarrollado como un monitor no invasivo para medir la nocicepción. No se puede utilizar si existen trastornos del ritmo cardíaco y en diabéticos u otras situaciones que tengan modificaciones del tono autónomo no inducidas por el dolor. (31) (281-286)

14.13. Muerte encefálica en pacientes pediátricos

En 1987, la “*American Academy of Pediatrics*”, editó los protocolos de la muerte encefálica en pediatría. Esta misma sociedad, con la “*Child Neurology Society*” y la “*Society of Critical Care*”, los ha revisado en 2011. (287)

Los estudios iniciales en EEUU, estimaron la prevalencia de muerte encefálica en las unidades de cuidados intensivos pediátricas en un 15% (11%-30%) de los fallecimientos.

En 2019, Kirschen MP et al., han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, que incluía 150 instituciones hospitalarias, realizado en Estados Unidos de Norteamérica entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de junio de 2017, con el objetivo de determinar la prevalencia de la muerte encefálica en la población pediátrica. La muestra incluía 15 344 fallecimientos pediátricos, y la incidencia de muerte con criterios neurológicos era el 20,7% (3 170 niños). El 58,7% (1 861 niños) eran varones, y el 44,2%, 1 401 eran niñas. El rango de edades era de 2 a 12 años. Existía una correlación lineal entre el número de camas de intensivos pediátricos y el número de muerte encefálicas diagnosticadas cada año. La etiología más frecuente de muerte encefálica era la lesión por hipoxia isquémica después de una parada cardíaca (1 672 de 3 170 niños) el 57,7%. La segunda causa era el shock y/o la parada respiratoria (399 de 3 170 niños) el 12,6%. Los traumatismos craneoencefálicos fueron la causa de la muerte encefálica en 634 de 3 170 niños, el 20%. El 84,4% de los niños diagnosticados de muerte encefálica no tenían patología neurológica previa a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Los enfermos que donaron sus órganos, después del diagnóstico de muerte encefálica, el 49,9% (1 568 de 3 144 niños), permanecieron ingresados en la unidad más tiempo que los que no donaron sus órganos, 29 (6-41) horas frente a 4 (1-8) horas. (288)

El diagnóstico de muerte encefálica en los recién nacidos, lactantes y niños se basa en los mismos criterios que en los adultos, aunque con algunas peculiaridades. Así, la exploración neurológica en neonatos y lactantes debe incluir los reflejos de succión y búsqueda. En los neonatos, especialmente en los pretérmino, la exploración clínica

se debe repetir varias veces, ya que algunos reflejos del tronco pueden no haberse desarrollado o ser de incipiente aparición, lo que hace que estos reflejos sean muy vulnerables.

La realización del test de la apnea en los neonatos y niños tiene algunas peculiaridades. El tiempo de desconexión del ventilador necesario para alcanzar una PaCO₂ de 60 mm Hg es menor en niños que en adultos, posiblemente por su mayor actividad metabólica. En los niños se estima que la PaCO₂ aumenta de 4,2 – 5,38 mm Hg cada minuto de desconexión. Mientras que en los adultos la PaCO₂ se incrementa 2,4 – 3,2 mm Hg /minuto. Por lo tanto, en los niños si la PaCO₂ previa a la desconexión es normal solo se precisan aproximadamente unos 5 minutos de desconexión para lograr una PaCO₂ de 60 mm Hg.

El periodo de observación varía con la edad y con las pruebas complementarias realizadas:

- **Neonatos pretérmino:** Aunque no existen recomendaciones internacionalmente aceptadas, se deben realizar dos exploraciones clínicas y dos EEG separados por al menos 48 horas. Este periodo de observación puede reducirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre ausencia de flujo sanguíneo cerebral. La exploración debe ser extremadamente rigurosa y se recomienda repetirla en diferentes ocasiones y por varios clínicos si es necesario.
- **Recién nacidos a término hasta dos meses:** Dos exploraciones clínicas y dos EEG separados al menos 48 horas. Este periodo de observación puede reducirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre ausencia de flujo sanguíneo cerebral.
- **Desde dos meses a un año:** Dos exploraciones clínicas y dos EEG separados por al menos 24 horas. La segunda exploración clínica y EEG pueden omitirse si se demuestra por medio de una prueba diagnóstica la ausencia de flujo sanguíneo cerebral.
- **Entre uno y dos años:** Dos exploraciones clínicas separadas 12 horas (en presencia de lesión destructiva) o 24 horas (cuando la etiología del coma es encefalopatía anóxica-isquémica). Estos periodos de observación pueden acortarse si se realiza una prueba diagnóstica adicional.

Las pruebas instrumentales adicionales de soporte diagnóstico de la muerte encefálica son: el EEG, los potenciales evocados y las que evalúan el flujo sanguíneo cerebral (angiografía, angio-gammagrafía, Doppler transcraneal).

El certificado de muerte encefálica debe ser firmado por tres médicos: el Jefe de la Unidad donde está siendo atendido el niño o su sustituto (médico de guardia), un neurólogo o un neurocirujano y otro médico. Se exige que ninguno de los médicos que certifican la muerte encefálica sean miembros del equipo que va a realizar la extracción de órganos o efectuar el trasplante. (287-296)

14.14. Diagnóstico diferencial de la muerte encefálica

Algunos autores hablan de una muerte social. La personalidad del ser humano, que se ha ligado a la cognición mental y que está ausente cuando hay un coma. Por lo tanto, dado que el diagnóstico clínico del coma, implica la ausencia de cognición también se presume la ausencia de personalidad. Este presunto nexo permite a estos autores definir a la muerte por la ausencia de cognición con inconsciencia de un paciente en permanente estado vegetativo. (142)

- Estado Vegetativo, Mutismo, Síndrome de Cautiverio, (*Locked-In Syndrome*)

Existen situaciones clínicas que simulan un coma y que, en sentido estricto, no pueden ser consideradas como tal. Dichas situaciones son: el estado vegetativo crónico persistente, el estado mínimamente consciente, el mutismo acinético o coma vigil, el síndrome de cautiverio o *locked in* (síndrome de enclaustramiento), y la inconsciencia psicógena.

Muchos de los términos neurológicos relacionados con la muerte encefálica han tenido connotaciones diferentes de su significado habitual. Estos son: el síndrome apálico, también denominado inconsciencia prolongada, el mutismo aquinético, el estado de des-cerebración, el coma vigil, el estado vegetativo persistente y la muer-

te neocortical. En la muerte neocortical existe destrucción de la corteza cerebral, con preservación de los centros subcorticales (tálamo, ganglios basales, tronco cerebral y cerebelo). Es muy rara su presentación en estado puro, suele haber siempre lesión subcortical. Incluso en la literatura médica se ha definido un cerebro del respirador (cambios necróticos cerebrales en los pacientes en ventilación mecánica Son generalmente autolisis post-mortem). Vamos a intentar definir los términos clínicos con claridad. (297)

- Estado Vegetativo Crónico Persistente

El estado vegetativo, (“*Unresponsive Wakefulness Syndrome*”), que se define como vigilia sin conciencia, es el resultado de distintas lesiones encefálicas difusas, con el tronco del encefálo indemne. En la exploración clínica detectamos un enfermo despierto (sensorio presente), y que puede tener patrones de sueño cíclico (ritmo vigilia-sueño). El paciente no tiene indicios de función cognoscitiva ni respuestas conductuales aprendidas a estímulos externos (conciencia del yo y del entorno ausente). Además, aunque es posible que estos enfermos presenten apertura ocular y movimientos oculares espontáneos, y movimientos estereotipados del rostro y las extremidades, no pueden pronunciar palabras ni comunicarse con el entorno, carecen de comprensión y de una actividad dirigida (no tienen actividad mental). Los pacientes en estado vegetativo crónico tienen una temperatura corporal normal, los sistemas respiratorio y cardiovascular funcionan con normalidad. Suelen tener incontinencia urinaria y fecal (298-299)

El estado vegetativo lleva el calificativo de persistente si dura un mes después de la lesión. Se denomina permanente si continua tres meses después de la una lesión no traumática y doce meses después de una lesión traumática. Es necesaria una observación detallada del enfermo para evaluar las respuestas conductuales y de la conciencia a la estimulación externa, (sensorio presente, ausencia de la conciencia del yo y del entorno, motilidad intencional no conservada). El EEG nunca es isoelectrico, muestra patrones de ritmo y amplitud distintos e inconstantes de un enfermo a otro. Ausencia de los patrones normales de sueño-vigilia en el EEG. (300)

La estimulación del sistema reticular activador ascendente (SRAA) puede mejorar la consciencia en los estados vegetativos o del mínimamente consciente. Además de la estimulación cerebral profunda, la estimulación del nervio vago que probablemente modula la actividad del núcleo del tracto solitario y del rafe dorsal ha sido utilizada, con resultados prometedores según algunos autores. (35) (301)

- Estado Mínimamente Consciente

Los enfermos con un estado mínimamente consciente tienen un profundo daño cognitivo después de haber sufrido una lesión cerebral aguda crónica, pero no cumplen los criterios del estado vegetativo, pudiendo producir respuestas vocales o motoras rudimentarias. En resumen estos enfermos, tienen sensorio, tienen una consciencia del yo y de su entorno parcial, la motilidad es intermitente e intencional, el ciclo vigilia-sueño estará conservado y el EEG muestra un patrón lento variable en ocasiones con ritmo alfa. (35)

- Mutismo Acinético, Coma Vigil o Mutismo Acinético de Cairns

El mutismo acinético se caracteriza porque el paciente se encuentra en aparente vigilia, con los ojos abiertos e inmóviles, arreactivo a cualquier tipo de estímulo verbal o doloroso. No existe ningún signo de actividad mental o contenido de consciencia. El enfermo parece estar en alerta, está silencioso e inmóvil pero no paralizado. No es posible obtener indicios externos de actividad mental. El tono de los músculos esqueléticos puede ser normal o hipertónico pero no suele ser espástico. Los movimientos son rudimentarios aun en respuesta a estímulos desagradables. Los pacientes tienen incontinencia fecal y urinaria.

La etiología de este mutismo acinético son patologías que originan daño bilateral del lóbulo frontal, el cuerpo estriado, las zonas paramedianas de la formación reticular del mesencéfalo y del diencefalo posterior. Todas estas lesiones producen la interrupción de las conexiones paramedianas del sistema reticular activador ascendente (SRAA). Lesión de las estructuras activadoras bulbo-pontinas sector inferior. (35)

- Síndrome de Cautiverio o Enclaustramiento o “*locked-in*”

El síndrome de cautiverio o de enclaustramiento o “*locked-in*”, también denominado pseudocoma, desconexión cerebro-bulbo-espinal, síndrome protuberancial ventral, se produce por una lesión completa, bilateral, en la región ventral de la protuberancia y/o caudal del mesencéfalo, con afectación de las vías cortico-bulbares y cortico-espinales, que impide al paciente una respuesta motriz.

Fue descrito por **Fred Plum** (1924-2010) y **Jerome Posner** (1932-) en 1966, como un cuadro neurológico provocado por la desaferentización pontino-ventral o desconexión pontina, con la producción de tetraplejía, mutismo y conservación de la conciencia. En 1986, fue redefinido como cuadriplejía y anartría con conciencia intacta, siendo la anartria la consecuencia de la afectación bilateral de los músculos facial-gloso-faríngeo-laríngeo y de las fibras cortico-bulbares. Estos matices son importantes, pues son muy útiles para diferenciar este síndrome del mutismo acinético, estados vegetativos o coma. (111)

El síndrome de cautiverio forma parte de las enfermedades huérfanas (ORFHA2406) con una prevalencia de 1: 1 000 000, sin diferencia de sexo y una edad promedio de 56 años.

La etiología más frecuente es el infarto pontino, debido a trombosis de la arteria basilar y/o vertebrales. El comienzo suele ser brusco. Aunque en algunos casos hay síntomas prodrómicos, mareos o vértigo, hemiparesia transitoria, cefaleas, vómitos o disartria. Entre las causas etiológicas más infrecuentes están: la hemorragia y los traumatismos en la protuberancia, la mielinólisis pontina central, las lesiones ocupantes del tronco encefálico, la esclerosis múltiple fulminante o romboencefalitis, la enfermedad de Behcet neurológica. Las causas etiológicas neuromusculares incluyen polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas y graves, miastenia gravis y botulismo, y los fármacos bloqueantes neuromusculares.

En la exploración clínica neurológica existe una parálisis completa de las cuatro extremidades y de los pares craneales bajos por la lesión bilateral de la vía piramidal. No se afecta el sistema reticular

activador ascendente (SRAA), por lo tanto, el sistema de alerta del paciente existe, tienen capacidad de despertar. El enfermo es incapaz de hablar o de realizar cualquier tipo de movimiento con las extremidades, únicamente puede realizar movimientos verticales con los ojos o los parpados. Tiene parálisis de la mirada lateral. Tienen parálisis de los pares craneales bajos. Tiene autoconocimiento, pero debido a la parálisis bilateral extensa (están desaferentizados) ya no pueden comunicarse salvo de una manera muy limitada. La visión borrosa, la diplopía y las alteraciones en la acomodación llevan en ocasiones a que se suture un parpado para que utilice solo un ojo. Estos enfermos, pueden tener alteraciones de la memoria, de la atención, algunos movimientos involuntarios y llanto o risa expresión de una gran labilidad emocional. Incluso se han descrito alucinaciones y delirio en los mismos. Si el tegmento lateral está afectado existen alteraciones de la respiración, Cheyne-Stokes, apneustica o atáxica. (302-311)

El electroencefalograma es normal. El metabolismo cerebral, medido con tomografía de emisión de positrones, está ligeramente disminuido. La resonancia magnética con difusión, muestra hiperintensidad marcada en las regiones anatómicas afectadas ya en las primeras 12 horas.

La mortalidad global en la fase aguda puede ser del 60%-87%. Las complicaciones respiratorias (atelectasias, neumonías, broncoaspiración, embolismo pulmonar, etc) pueden ser la causa de la muerte. La supervivencia a los 10 años puede alcanzar el 80%. Es muy importante el diagnóstico precoz, en las tres o cuatro primeras horas, “*el tiempo es cerebro*”, para su tratamiento endovascular con trombolisis, extracción del trombo y colocación de una prótesis endovascular (*stent*), previa angiografía por sustracción digital, para una recuperación funcional del enfermo. El pronóstico es mejor si la etiología no es vascular. En la fase crónica estos enfermos tienen problemas deglutorios, requiriendo sonda nasogástrica, gastrostomías, etc. Tienen deterioro musculo-articular y esquelético. Las trombosis venosas profundas son frecuentes. Es muy importante el soporte psicológico del paciente y del entorno familiar y de los cuidadores. Se ha avanzado en los métodos de comunicación con el enfermo: código de señas, uno o dos parpadeos o movimientos de los ojos para

decir SI o NO, o elegir letras representadas de distintas formas; utilización de interfaces cerebro-computadora que analizan la actividad cerebral y la transforman en algoritmos computacionales, logrando escritura en la pantalla del ordenador o producir algún movimiento. También, se ha investigado la utilización de espectroscopia de rayos infrarrojos funcional, que mide la oxigenación de la sangre de la región cerebral que correlaciona con la actividad neuronal. La colaboración multidisciplinaria de bioingenieros y neurocientíficos permitirán mejorar la comunicación y rehabilitación funcional al permitir algunos movimientos. Se están utilizando ciclos de estimulación eléctrica funcional (FES), estimulación eléctrica neuromuscular de dos canales (NMES), basándose en los fundamentos de reeducación neuromuscular. Otras innovaciones en rehabilitación son: BWSTT (*body-weight supported treadmill training*), RAGT (*robot-assisted gait training*) que mejoran la función de las extremidades inferiores, la deambulación y la independencia del enfermo. En la faceta de tratamiento farmacológico, si existe el síndrome opsoclono y mioclono (SOM) se puede administrar gabapentina. (308-312)

En resumen, el sensorio está presente, la conciencia del yo y del entorno es completa, el ciclo vigilia sueño está presente, existe tetraparesia y diplejía facial, hay respiración autónoma y el EEG es de vigilia. Es posible que el sueño sea anormal, con una reducción pronunciada de las fases de sueño sin movimientos oculares rápidos (no REM) y de sueño REM. El cuadro clínico puede ser el clásico, el incompleto y el total. En el subtipo clásico no hay movimiento en ninguna de las cuatro extremidades, y el enfermo tiene afasia. En el incompleto se conservan algunos movimientos de los miembros. En el total solo la conciencia esta conservada, no hay parpadeo ni movimiento ocular vertical. Este síndrome de cautiverio completo tiene el peor pronóstico, es imposible la comunicación con el enfermo. (111) (311)

Halan T et al, en 2021, han publicado una revisión sistemática del pronóstico de los enfermos con síndrome de cautiverio. El protocolo utilizado fue el MOSSE, (*Meta-Analysis Of Observational Studies in Epidemiology*), analizando los artículos originales editados en inglés de los últimos 20 años. Las puntuaciones en las escalas de calidad de vida (*quality of life QoL*) son bajas, por la ausencia de motilidad,

más que por razones mentales o cognitivas. Se han notificado recuperaciones parciales en el síndrome de cautiverio. En la población pediátrica, el pronóstico es algo mejor. El 35% de los niños tienen cierta recuperación motora. El 26% de los casos pediátricos logran cierto grado de independencia, el 16% permanecen cuadripléjicos y el 23% fallecen. (302) (305)

La literatura, el cine y la televisión se han interesado por el síndrome de cautiverio y han hecho hincapié en los problemas de comunicación de estos pacientes. (313-318). En la literatura podemos leer varias descripciones precisas de síndromes de cautiverio o enclaustramiento. **Alejandro Dumas** en “El Conde Montecristo”, en 1845, cita a M. Noirtier de Villefort, lo describe como un cadáver de viva mirada (cadáver con ojos vivos), un hombre moldeado ya en sus tres cuartas partes para la tumba. Estaba postrado en una silla de ruedas y sólo se comunica guiñando los ojos: un guiño significa “sí”, dos “no”. Su nieta Valentine lo ayuda a formar frases mediante el acto de recitar el alfabeto y recorrer páginas del diccionario con su dedo hasta el momento que el indique qué letras y palabras quiere. **Dumas** escribe: *“Monsieur de Noirtier, sentado en un gran sillón con ruedas, delante de un espejo que reflejaba toda la habitación y le permitía ver sin hacer un movimiento imposible en él quién entraba en su cuarto, y quien salía. La vista y el oído eran los únicos sentidos que animaban aún como dos llamas aquella masa humana, perteneciente casi a la tumba; más de estos dos sentidos, uno solo podría revelar la vida interior de la estatua; la vista. En aquellos ojos se había concentrado toda la actividad, toda la vida, toda la fuerza, toda la inteligencia. Faltábale movimiento en el brazo, sonido a la voz, actividad al cuerpo; pero aquellos ojos lo suplían todo; él mandaba con los ojos, daba gracias con los ojos. Era un cadáver con los ojos animados, y nada más espantoso que aquel rostro de mármol, cuyos ojos expresaban unas veces cólera, otras alegría”; “Recitó una tras otra todas las letras del alfabeto, desde la A hasta la N, mientras sus ojos interrogaban la expresión de los del paralítico; al pronunciar la N, Noirtier hizo señas de que sí. Bien, veamos qué letra ha de seguir a la N: “Na, ne, ni, no...”. Cuando el anciano indicó con sus ojos que la palabra deseada comenzaba por la silaba “no”, Valentina colocó un diccionario en un atril, a la vista de su abuelo y fue señalando con el dedo todas las palabras que empezaban por “no”. (314)*

Jean-Dominique Bauby, periodista y redactor jefe de la revista “Elle”, sufrió el 8 de diciembre de 1995 un accidente cerebrovascular, que le sumió en un coma profundo, del que a los veinte días como secuela tuvo un síndrome de cautiverio. Solo podía abrir el ojo izquierdo y su medio de comunicación con el exterior era el parpadeo. Con su ojo guiñaba una vez para asentir y dos para negar. Con su ojo retenía la atención del visitante en las letras del alfabeto que se le dictaban y componía palabras, frases, páginas enteras... Con el movimiento de los ojos y debidamente codificados le permitió escribir su libro. Con sus ojos **Jean-Dominique Bauby** escribió el libro “La escafandra y la mariposa”, editado en 1997. Es un libro de sobrecogedora dimensión humana. Es un documento único de los pensamientos de un enfermo con un síndrome de cautiverio. A los pocos días de la publicación del mismo murió; tenía 44 años de edad. El libro fue un éxito de crítica y público, según “*Le Figaro*”: “*Una magnífica lección de heroísmo... Con serenidad y elegancia, Bauby nos muestra el asombroso mundo de un hombre encerrado en sí mismo. Si bien su obra es ciertamente conmovedora, también está dotada de la extraordinaria ligereza de un irreversible sentido de la libertad*”. Fue llevada al cine por **Julian Schnabel**. (316)

En la novela de ciencia ficción de **Bernard Werber**, “*L`Ultime Secret*”, el personaje de Jean-Louis Martin sufre un síndrome de cautiverio o enclaustramiento después de un accidente automovilístico. Es capaz de comunicarse solamente con pestañeos. Una vez para el “sí” y dos veces para el “no”, gracias a la tecnología. Al final controló su propia mente y las de los personajes de la novela de ficción. (313)

Émile Zola en su novela “*Therèse Raquin*”, la protagonista Therése Raquin y su marido Laurent accidentalmente revelan a la tía de Thèrèse, Madame Raquin que padece un síndrome de cautiverio de origen vascular, que ellos han asesinado a Camille Raquin (el hijo de Madame Raquin). Un día Madame Raquin, con mucho esfuerzo, logra mover un dedo en una mesa, y traza las palabras que revelan el asesinato de su hijo. Pero es interrumpida y sus palabras son malinterpretadas como “Thèrèse y Laurent han cuidado bien de mí”. En la novela se describe el cuadro clínico de Madame Raquin: “*Subito rayo que dobló a la anciana mercera en menos de cinco segundos*”; “*Cuando quiso gritar, pedir socorro, no pudo balbucir*”.

roncos sonidos. Se la había vuelto la lengua de piedra. Tenía las manos y los pies rígidos. Se hallaba en la imposibilidad de hablar y moverse”; “Se percatan entonces de que ya sólo tenían ante sí un cadáver, un cadáver que vivía a medias, que los veía y los oía, pero que no podía hablarles”; “No era, por lo demás, cosa fácil averiguar los deseos de la pobre anciana. Solo Thèrèse tenía esa ciencia. Se comunicaba con bastante facilidad con aquella inteligencia emparejada, aún viva y enterrada en lo hondo de una carne muerta”; “Había llegado a usar los ojos como una mano, como una boca, para pedir y dar las gracias. Suplía así, de forma encantadora, los órganos de los que carecía”. (315)

En 2009, **Marcia Muller** publicó la novela “Enclaustrada”. La protagonista Sharon McCone, directora de una agencia de detectives, recibe un disparo en la cabeza. Cuando se recupera en el hospital tiene un síndrome de cautiverio. (313).

En España, **José Carlos Carballo** que padece un síndrome de cautiverio, que mantiene la movilidad de los ojos y de uno de sus dedos, y de algunos músculos del cuello y de la cara, ha publicado dos libros que describen sus vivencias. El primero, “El síndrome de cautiverio en zapatillas”, se editó en 1995. Posteriormente publicó “Verbos”, cuyo objetivo principal era dividir sus vivencias en distintos verbos que reflejan las sucesivas etapas de su enfermedad. Ha perdido muchos verbos, pero conserva los más importantes, pensar, comunicar, amar o vivir. (317-318).

Dalton Trumbo, es el autor y guionista cinematográfico de la película “Johnny cogió su fusil”. La novela y la película describen a un joven soldado norteamericano que a consecuencia de un obús queda sin cara, sordo, mudo y ciego, además de perder ambos brazos y piernas. La novela relata un ser humano totalmente enclaustrado. Desde el punto de vista neurológico no es un síndrome de cautiverio. (313).

En la televisión y el cine el síndrome de cautiverio ha sido tratado por **Alfred Hitchcock** en 1955, en la película “Breakdown”, donde un accidente de automóvil deja al personaje en un estado de muerte aparente. En la serie televisiva “House” en el episodio diecinueve de

la quinta temporada, el Dr House impide que el paciente sea un donante de órganos, al diagnosticar un síndrome de cautiverio, y en la serie más reciente “Forever” también se trata esta patología. (313).

En la actualidad se están desarrollando una interfaz cerebro-ordenador (BCI brain computer interface), que permite establecer una comunicación entre la actividad eléctrica cerebral y el movimiento de un cursor. (310) (319)

Guillermo B. Semeniuk nos ha recordado recientemente en un editorial de la revista *Medicina (Buenos Aires)* con motivo del encierro y aislamiento por la pandemia de COVID-19 el término *Hikikomori*. En 1998, el psicólogo japonés **Tamaki Saito** acuñó el término *bikikomori*, que deriva de los verbos *biki* (retirarse o atrincherarse) y *Komura* (entrar). Esta expresión se aplica a los jóvenes que permanecen en sus habitaciones sin trabajar ni estudiar y solo se comunican por medios electrónicos o con un familiar que les trae la comida. El editorialista se pregunta si los *bikikomoris* eran unos adelantados al aislamiento obligatorio y cuarentenas que trajeron la “nueva normalidad”. (308)

- Catatonia

La catatonia es un trastorno del comportamiento que se caracteriza por la presencia de estupor o excitación y mutismo variable, posturas inapropiadas, rigidez, muecas y catalepsia.

La catatonia puede ser causada por: trastornos psiquiátricos (esquizofrenia), enfermedades estructurales o metabólicas (psicosis tóxica o inducida por fármacos, encefalitis, degeneración alcohólica). Hay que distinguir la catatonia psiquiátrica de la enfermedad orgánica. Estos enfermos suelen parecer letárgicos o estuporosos y no totalmente desprovistos de reactividad. Asimismo, los pacientes con enfermedad orgánica suelen tener distintas anomalías endocrinas o autonómicas. (35)

15. PROTOCOLOS MÉDICOS Y LEGALES DE MUERTE ENCEFÁLICA

El contexto social y jurídico que se acompañó a los primeros trasplantes promovió la renovación de la legislación vigente en materia de trasplante de órganos. Así, se fueron aprobando y desarrollando leyes al respecto en: República Federal Alemana (1975), Italia (1967 y 1975), Francia (1976), Austria (1982) y España (1979). (320). En la actualidad aproximadamente el 70% de las naciones del mundo tienen reconocida la muerte encefálica en un marco legal. (321)

Wahlster S et al., en 2015, señala que en todos los países europeos existen protocolos institucionales de muerte encefálica, excepto en dos. En la India, China y Egipto existen ciertas barreras legales para la determinación de la muerte encefálica. En Irán, el 78% de los médicos de plantilla y estudiantes de medicina tienen una actitud favorable hacia la donación en la muerte encefálica. En Karachi, Pakistán, el 91% de los profesionales de la salud identificaron correctamente los criterios médicos de la muerte encefálica. (322). En el Japón hubo una importante discusión antes de adoptar los criterios neurológicos de la muerte. Para los creyentes en Buda y los sintoístas la mente y el cuerpo humano son lo mismo, el concepto de muerte debe incorporar ambos. Desde 1997, la legislación japonesa permite al individuo y a su familia decidir si acepta la muerte encefálica. (323)

15.1. Muerte encefálica en España

El marco legal que reguló inicialmente las extracciones de órganos en España fue la ley 30/1979, que se desarrolló en el Real Decreto

426/1980, y en las resoluciones 1502/27-6-80, 1503/27-6-80 y 1160/14-4-81.

En España la certificación y diagnóstico legal de la muerte encefálica (muerte cerebral) se basó en el Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero de 1980. Este Real Decreto reguló la extracción y trasplante de órganos e incluyó en el mismo el diagnóstico de muerte encefálica. Desarrolló en siete artículos: la cesión, la extracción, la conservación, el intercambio y trasplante de órganos humanos para ser utilizados con fines terapéuticos. El diagnóstico legal de muerte cerebral (denominación de la muerte encefálica en esa fecha) se basaba en la realización de dos exploraciones neurológicas que demostrasen muerte encefálica y dos EEG separadas ambas exploraciones por un periodo de tiempo de seis horas. Esta legislación fue muy avanzada y su principio filosófico consideraba como donante a cualquier persona que no haya expresado su voluntad en contra de la donación de órganos. También insistía en el cumplimiento de esa voluntad y describía exhaustivamente las medidas que habían de cumplir los centros extractores y trasplantadores, para asegurar ese principio. Así, debían disponer de carteles informativos sobre el carácter del hospital en los lugares de paso habitual de los enfermos. Todo enfermo que ingresara debía ser informado del contenido de la ley. Había que tener el hospital un libro de registro de voluntades accesible al paciente las 24 horas del día, para que cualquier enfermo o familiar pudiese hacer constar su voluntad, y finalmente, deberían interrogar a los familiares del donante potencial, para averiguar si el difunto hubiese expresado en vida su postura en contra de la donación. En la práctica clínica siempre se solicitó el permiso a los familiares para la donación y fuimos, yo por lo menos, más escépticos o críticos con el concepto social del cadáver, en el sentido de socializar el cadáver, que la ley hacía intuir.

En el Real Decreto 426/1980, el término “midriasis” debería haber sido sustituido por ausencia del reflejo fotomotor, o “EEG plano” por EEG isoelectrico. El Real Decreto no incluía la población pediátrica, ni el test de la apnea, y se basaba en el EEG como prueba diagnóstica. La inclusión de la muerte cerebral en el Real Decreto de Extracción y Trasplante de Órganos, llevó a importantes discusiones respecto a las condiciones médicas generales, éticas y legales de la muerte cerebral

y el trasplante de órganos. El fallecimiento de los seres humanos en muerte encefálica ocurrirá con o sin trasplante de órganos.

La Sociedad Española de Neurología elaboró un protocolo de diagnóstico más preciso de muerte encefálica, que fue presentado en el V Congreso Nacional de Neurología, que se celebró en Málaga en 1982. También, la Sociedad Española de Neurofisiología editó un documento “Diagnóstico neurofisiológico de muerte cerebral en la donación de órganos, en 1986. (324)

Este Real Decreto 426/1980, estuvo vigente durante casi 20 años, hasta el Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre de 1999, por el cual se regulan las actividades de obtención y utilización de órganos humanos.

En el Real Decreto 2070/1999, promulgado el 30/12/1999, incluye en su anexo XII los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para extracción de órganos de donantes fallecidos, en los que se especifican los criterios de muerte encefálica. El Real Decreto incluye los criterios de muerte encefálica para recién nacidos, lactantes y niños. Además, para que los protocolos no pudieran quedarse obsoletos en lo referente a las pruebas complementarias, se expone que podrán ser actualizados de acuerdo a los progresos científico-técnicos que se desarrollen en esta área, mediante revisiones que serían publicadas en el BOE por Ministerio de Sanidad y Consumo.

La legislación española hasta 1999, Real Decreto 2070/1999 estaba constituida por:

- La Ley 30/1979 sobre Extracción y Trasplante de órganos, desarrollada en el Real Decreto 426/1980 de 22 de febrero
- La Resolución del 27 de junio de 1980 donde se regula la creación de la O.N.T (Organización Nacional de Trasplantes) y los laboratorios de Histocompatibilidad.
- La Orden de 25 de agosto de 1980 por la que se crea la Comisión Asesora de Trasplante de Órganos.
- La Ley de Reforma del Código Penal de 25 de junio de 1983 que autoriza la extracción de órganos o piezas anatómicas de cadáveres salvo que conste la oposición expresa del fallecido.

- La Orden Ministerial de 29 de noviembre de 1984 que fija los criterios mínimos para la acreditación de centros que pueden practicar trasplantes de corazón y pulmón.
- La Orden de 7 de mayo de 1985 donde se dan normas sobre el nombramiento de coordinadores de trasplantes para los centros hospitalarios.

En España estas referencias deben ser completadas con el Protocolo adicional a la Convención Europea sobre Derechos Humanos y Biomedicina referentes al trasplante de órganos y tejidos de origen humano, de 2002, y con el Real Decreto que aprueba el Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa de 2004.

La publicación del Real Decreto 2070/1999 estableció el marco legal para el desarrollo de la donación en parada circulatoria no controlada en España. No hacía referencia específica a la donación en parada circulatoria controlada, ni en el sentido de limitarla ni en el de establecer requisitos para su práctica. Con posterioridad el documento de consenso nacional de donación en asistolia del año 2012, y en el Real Decreto 1723/2012, que entró en vigor en enero de 2013, dan cabida a ambos tipos de donación en parada cardíaca.

El Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre recoge la expansión de la donación de personas fallecidas tras la muerte por parada cardiorrespiratoria. En el Real Decreto 2070/1999 se recoge la validez de órganos por fallecimiento en situación de parada cardíaca. En este tipo de donaciones, para mantener la viabilidad de los órganos, resultará imprescindible realizar precozmente técnicas de preservación de órganos encaminadas a disminuir el daño secundario a la isquemia que sufren los órganos en el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de muerte hasta la extracción. En la actualidad, las técnicas de perfusión regional normotérmica en la preservación cardíaca para permitir su trasplante rompen el concepto de irreversibilidad en el cese de la circulación, planteando controversias éticas y legales. (161)

Volvemos a insistir que unir y relacionar el trasplante de órganos y la muerte, a través de la donación de forma intrincada y compleja es, en mi parecer, cuestionable. La donación tras la muerte circulatoria y especialmente la muerte circulatoria controlada, se enfrenta a mul-

tiples consideraciones éticas (los cuidados al final de la vida, el respeto a la dignidad del individuo, el reconocimiento de la futilidad del tratamiento, su necesidad de su interrupción, etc.).

En España, el diagnóstico de muerte encefálica, entendido como el cese irreversible de todas las funciones encefálicas, equivale en la práctica clínica al fallecimiento del individuo y por tanto exige una responsabilidad y una sistemática en la exploración que le confieren una certeza diagnóstica sin margen de error. (325-327). La exploración clínica neurológica metódica y realizada con rigor está detallada en las guías de práctica clínica (183-184) (223). La última regulación en España es el RD 1723 de 28 de diciembre de 2015. En este Real Decreto se regulan las actividades de obtención, utilización, clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen los requisitos de calidad y seguridad. La ley vigente exige la realización de dos exploraciones neurológicas y clínicas completas separadas por un intervalo de tiempo variable, o una única exploración, acompañada de una prueba diagnóstica complementaria con el objetivo que la duración del proceso diagnóstico resulte más breve si es posible, y de esta manera, evitar el deterioro de los órganos a trasplantar, una parada cardiaca inesperada y/o el agotamiento de los familiares (328)

15.2. Reino Unido. Muerte del tronco del encéfalo, “Brain Stem Death”

En el Reino Unido, en 1976 y 1979, se publicó la normativa para el diagnóstico de la muerte encefálica (*brainstem death*), actualizada en 2008. En este país los criterios de muerte encefálica consisten en el diagnóstico de la muerte del tronco del encefálico. Son criterios clínicos. Es preciso conocer la causa etiológica, tener en cuenta unos prerrequisitos y excluir unas situaciones clínicas para el diagnóstico correcto de la muerte encefálica. Tiene que existir una lesión estructural irreversible. Hay que excluir patología clínica recuperable. No se puede diagnosticar muerte del tronco del encéfalo si no se han analizado los prerrequisitos y las exclusiones. Los enfermos con muerte del tronco encefálico (muerte cerebral), aunque los sigamos ventilando, fallecen al cabo de cierto tiempo por asistolia. (183-186)

En 2008, en el Reino Unido, la “*Academy of Royal Medical College*” describe: “*Death entails the irreversible loss of these essential characteristics which are necessary to the existence of a living human person and, thus, the definition of death should be regarded as the irreversible loss of the capacity for consciousness, combined with irreversible loss of the capacity to breath*”. (185)

La muerte del tronco del encéfalo es equivalente a la muerte. El cese irreversible de la función del tronco es el punto de no retorno a la vida.

William Harvey (1578-1637) definió el corazón como “*el soberano de todo lo que encierra el organismo, la suma de su microcosmos*”, se inició el estudio fisiológico del mismo. En referencia a la muerte cardíaca, **William Harvey** señaló en su libro “*Excercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animaibus*” (Un estudio anatómico del movimiento del corazón y de la sangre), editado en 1623 y citado como *Motu Cordis*; “*The ventricle ceases to beat before the auricles, so that the auricles may be said to outlive it With all others parts inactive and dead, the right auricle goes on beating, so that life appears to linger longer longest in this auricle*”. Con esta cita queremos recalcar que una parte del corazón puede seguir latiendo y el enfermo está muerto. A nadie se le ocurriría solicitar un ECG, una coronariografía etc. para certificar el fallecimiento del enfermo. Lo mismo sucede en la muerte encefálica, es el tronco el que determina la vida. **Oliver Wendell Holmes** (1809-1894) escribe: “*To live is to function: that is all there is to living*”. Los médicos siempre hemos considerado que la pérdida definitiva de la función es equivalente a muerte.

En estos protocolos del Reino Unido se debe explorar al paciente dos veces. La segunda exploración clínica se realizaba a las doce horas de la primera, en los traumatismos cráneoencefálicos y en las hemorragias intracraneales. Los médicos que realizan las exploraciones tienen que ser dos “*consultants*” (máxima cualificación asistencial) o un “*consultant*” y un “*senior registrar*” (tiene el título de especialista pero no un puesto asistencial de plantilla fijo). Si la causa etiológica de la muerte encefálica era la hipoxia cerebral después de una parada cardíaca, la segunda exploración clínica se realizará a las 24 horas de la primera. El certificado de defunción se realizará des-

pués de la segunda exploración clínica. Se desconectará al enfermo del ventilador, si sus órganos no van a ser donados. La exploración clínica la realizarán dos médicos de manera independiente en ambas exploraciones. Asimismo, se deben reseñar las exploraciones clínicas detalladamente en la historia clínica del paciente. Las guías británicas de muerte del tronco encefálico son muy clínicas. No requieren la realización de electroencefalograma, ni arteriografía. El certificado de defunción se realizará después de la segunda exploración (confirmatoria), aunque clínicamente el enfermo está muerto después de la primera exploración. (328)

En los protocolos británicos, como hemos señalado, no es preciso realizar un EEG (electroencefalograma). El EEG es irrelevante en el diagnóstico de una lesión irreversible del tronco, y su registro suele salir con artefactos. Son más útiles los potenciales evocados.

En los protocolos españoles el periodo de observación inicialmente era de seis horas. Se exigen, también dos exploraciones. En las nuevas normativas españolas el periodo de observación se puede modificar a criterio médico según sea la lesión y la gravedad de la misma. En las lesiones de localización infratentorial se realiza exploración clínica junto con un EEG y/o un método instrumental que confirme la ausencia de función de los hemisferios cerebrales.

15.3. Muerte encefálica en Francia y otros países

En Francia, los protocolos son similares a los del resto de Europa (condiciones preliminares, diagnóstico, exclusiones, exploración clínica, y test de confirmación). Se exige la realización de los EEG o una angiografía (angio-TAC). El Doppler transcraneal ayuda al facultativo a cuando indicar la angiografía. Así, se evitan titulares sensacionalistas en la prensa no médica. (329-331)

En los protocolos de muerte encefálica de los distintos países, lo que varía es el número de exámenes complementarios que hay que realizar, los intervalos de tiempo entre los exámenes, los requisitos de las pruebas confirmatorias y el tipo de ellas, así como las cualificaciones profesionales de los médicos que deben corroborar el diagnóstico

de muerte encefálica. En la mayoría de los países, los criterios de muerte encefálica incluyen alguna prueba instrumental confirmatoria de anatomía o función cortical. En el Reino Unido, la muerte cerebral es igual a la muerte del tronco del encéfalo. Una lesión completa del tronco encefálico es el punto de no retorno a la vida. Todos los protocolos exigen una exploración clínica neurológica completa para excluir cualquier indicio de función neuronal en el tronco encefálico y en la corteza cerebral. Los protocolos de Portugal para el diagnóstico médico de la muerte encefálica son iguales a los del Reino Unido. Se fundamentan en la muerte del tronco del encéfalo. (331)

15.4. Muerte encefálica en EEUU

En los Estados Unidos de Norte América se publicaron protocolos inicialmente distintos al del Reino Unido y diferentes entre los distintos estados. (332-333)

En 1995, la Academia Americana de Neurología (AAN) estableció, los criterios de muerte cerebral con unos prerequisites y unos signos clínicos. (326)

Los prerequisites son:

- a) Pruebas clínicas o de neuroimagen de una lesión catastrófica en el sistema nervioso central compatible con el diagnóstico clínico de muerte cerebral.
- b) Exclusión de situaciones médicas que pudieran confundir el diagnóstico (alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas graves).
- c) Exclusión de intoxicación o envenenamiento.
- d) Temperatura central corporal inferior a 32°C.

Los criterios de la AAN de muerte una vez resueltos los prerequisites son:

- 1) Coma.
- 2) Ausencia de reflejos del tronco cerebral (pupilares, vestíbulo-oculares, corneales, faríngeos, traqueales).
- 3) Apnea.

Otra prueba diagnóstica de la AAN es la demostración del cese del flujo sanguíneo cerebral (signo del cráneo hueco) mediante angiografía cerebral, imagen funcional por resonancia magnética, escáner isotópico o ultrasonografía Doppler transcraneal.

16. THE WORLD BRAIN DEATH PROJET

En 2020, Greer DM et al, publican en la revista JAMA el documento de consenso elaborado por especialistas de distintos países: *“Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria. The World Brain Death Project”*. Este documento intenta unificar conceptos, criterios, prácticas y documentación de muerte encefálica o muerte por criterios neurológicos y formular una declaración de consenso basada en la revisión de la literatura y la opinion de un amplio panel multidisciplinar e internacional de expertos. Aunque existe en todas los protocolos un consenso respecto a la necesidad de la existencia de una situación clínica de coma, con ausencia de respuesta motora y de los reflejos del tronco del encefálo, existen diferencias en el número requerido de clínicos y su especialización para realizar la exploración neurológica y el diagnósotico, el periodo de observación para confirmar el diagnóstico, la necesidad de efectuar el test de apnea, y solicitar pruebas instrumentales complementarias. (334)

Este documento lo han adherido las siguientes sociedades: *“World Federation of Critical Care Nurses (WFCCN)”*, *“World Federation of Intensive and Critical Care (WFICC)”*, *“World Federation of Neurology (WFN)”*, *“World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)”*, *“World Federation of Paediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)”*, *“Bangladesh Society of Critical Care Medicines (BSCCM)”*, *“Brain Injury Evaluation Quality Control Center (BQCC)”*, *“National Health Commission of China”*; *“Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF)”*, *“Canadian Neurosurgical Society (CNSS)”*, *“Canadian Society of Clinical Neurophysiologists (CSCN)”*, *“Canadian Association of Child Neurology (CACN)”*,

“Canadian Society of Neuroradiology (CSNR)”, “Colombian Association of Critical Medicine and Intensive Care (ACMI)”, “Critical Care Society of South Africa (CCSSA)”, “Czech Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (CSARIM)”, “European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)”, “Faculty of Intensive Care Medicine (FICM)”, “German Interdisciplinary Association of Critical Care and Emergency Medicine”, “IberoAmerican Stroke Organization (SIECV)”, “Indian Society of Critical Care Medicine (ISCCM)”, “Intensive Care Society UK”, “Intensive Care Society of Ireland”, “International Pan Arab Critical Care Medicine Society (IPACCMS)”, “International Society of Donation and Procurement (ISOPD)”, “Japanese Society of Intensive Care Medicine (JSICM)”, “Korean Neurocritical Care Society (KNCS)”, “Latin American Brain Injury Consortium (LABIC)”, “National Association of Specialists in Neuroanesthesia and Neurocritical Care Russia”, “Nepalese Society of Critical Care Medicine (NSCCM)”, “Neurocritical Care Society (NCS)”, “Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)”, “Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)”, “Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC)”, “Sociedad Española de Neurología (SEN)”, “Society of Neuroscience in Anaesthesiology and Critical Care Medicine (SNACC)”, “Society of Critical Care Medicine (SCCM)”. También, las siguientes sociedades han recomendado y reconocido la importancia de este documento: “The American Academy of Neurologists”, “The American Association of Neurological Surgeons”, “Canadian Critical Care Society”.

La importancia de este documento viene dado por el consenso alcanzado, 27 sociedades, han señalado las recomendaciones mínimas requeridas para certificar la muerte encefálica en adultos y en pediatría en distintas circunstancias o situaciones clínicas. Por lo tanto, esta guía clínica será fundamental en las futuras revisiones de los protocolos nacionales de muerte encefálica para que exista más uniformidad en los criterios entre los distintos países.

Los términos empleados en la bibliografía médica como sinónimos a la muerte encefálica son: *“brain death”, “brain arrest”, “brain circulatory arrest”, “cerebral arrest”, “cerebral circulatory arrest”, “cerebral death”, “coma dépassé”, “irreversible coma”, “neurologic death”, “death by neurologic criteria”, “death of the brain”, “neurological*

determination of death". Posiblemente, el término más adecuado sea el de determinación de la muerte con criterios neurológicos.

En todos los protocolos, se insiste en la importancia de tener una empatía cuidadosa, informar con extrema sensibilidad a los familiares del enfermo y al personal sanitario. Se hace especial énfasis en explicar detalladamente a los familiares la retirada de la asistencia respiratoria.

Ninguna organización, legislativa, judicial o de monitorización permite definir la muerte solo por la pérdida permanente de la función cortical mientras continúa la actividad neuronal en el tronco encefálico. (206) (219) (334-340)

Desde la publicación de los protocolos médicos de muerte encefálica hasta la actualidad han saltado a la opinión pública casos clínicos en los que se ha discutido la posibilidad de un diagnóstico erróneo de la muerte. Así, en el Reino Unido tuvo cierta repercusión la emisión en la cadena Panorama TV del día 13 de octubre de 1980, de enfermos en estado vegetativo que los responsables de ese programa televisivo afirmaron que tenían lesión del tronco encefálico. Era una noticia con datos erróneos e incompletos. Asimismo, en EEUU los enfermos Quinlan, Saikewicz, etc. en un estado vegetativo crónico con ausencia de función cortical, necrosis neocortical, y desconexión sustancia blanca, tenían algún reflejo del tronco y respiración espontánea, y por lo tanto no estaban en muerte encefálica y lo que se planteaba legalmente, eran aspectos relacionados con la limitación del tratamiento médico de los mismos.

Más recientemente, asimismo en EEUU, se ha discutido el caso clínico de una adolescente, Jahi McMath, diagnosticada supuestamente de muerte encefálica a la edad de 13 años, que no presentó asistolia hasta cinco años después a los 18 años, y que incluso tuvo la menarquia durante esos años. Otro caso, en USA, es el de un niño de 4 años diagnosticado de muerte encefálica por una meningitis que no presentó una asistolia hasta veinte años después. Es decir otros órganos tenían actividad biológica, corazón, riñón, etc. La autopsia demostró un cerebro totalmente calcificado, sin que se pudiese identificar macroscópicamente ni histológicamente ningún tejido nervioso.

También, se han publicado mujeres embarazadas en muerte encefálica, que se sigue con el soporte respiratorio, hemodinámico etc. (mantenimiento biológico de algunos órganos) en la unidad de cuidados críticos hasta la finalización de su embarazo. Recientemente, en una mujer de 28 años de edad, embarazada de 8 semanas, diagnosticada de muerte encefálica, se mantuvo el soporte respiratorio, hemodinámico, etc., junto al control biológico de su embarazo hasta la finalización del mismo. El parto fue con cesárea, nació un niño sano. Después de finalizada la cesárea, en el mismo acto quirúrgico se realizó la extracción de los órganos para trasplante.

Estos casos evidencian situaciones excepcionales. Habitualmente después de la muerte encefálica hay asistolia a las pocas horas (desde 10 horas hasta 211 horas). Antes, de la asistolia, se realiza la extracción de los órganos en caso de donación o se cesa el soporte respiratorio y hemodinámico. En algunos países, no solo existe el diagnóstico médico de la muerte encefálica, sino que también está legislado este diagnóstico. El juez tiene que decidir. En EEUU, existen diferencias legislativas entre los distintos estados. Los criterios clínicos son los mismos, solo hay diferencias en las exploraciones instrumentales necesarias y son los jueces los que deciden, en los estados de EEUU donde la muerte encefálica es ley. En España la autoridad judicial interviene en el caso de accidentes de tráfico, suicidio etc.

Todas estas polémicas han sido debidas a que no se ha clarificado debidamente a la opinión pública la diferencia entre la muerte definida con criterios clínicos (muerte clínica), en el caso de la muerte encefálica con criterios neurológicos, con la muerte biológica o cese de la actividad celular e inicio de la putrefacción de todos los órganos. (169-178) (186) (341)

17. CONOCIMIENTO EN LA OPINIÓN PÚBLICA DEL CONCEPTO DE MUERTE ENCEFÁLICA

Ríos A et al., han estudiado recientemente en inmigrantes residentes en España si conocían y entendían lo que significaba la muerte encefálica. Así, en una muestra que incluía 206 bolivianos mayores de quince años residentes en España, el 27% entendía lo que significaba la muerte encefálica (la muerte del individuo). Del resto de bolivianos encuestados, el 18% no entendía lo que era la muerte encefálica, y el 55% pensaba que no era equivalente a la muerte. Ninguna de las variables sociales y personales se asociaba con el conocimiento de la muerte encefálica. Un alto porcentaje tenía miedo de no estar muerto si donaban sus órganos. (342)

Este mismo grupo investigador, que lideran el “Proyecto Colaborativo Internacional Donante sobre Donación y Trasplante de Órganos”, con sede en Murcia, ha analizado en los inmigrantes de la República Dominicana en España y Florida si entendían el significado de la muerte encefálica. Siguiendo la misma metodología del estudio anterior, incluyen en la muestra 123 dominicanos, 57 residentes en España y 66 en Florida. El 27% (n = 33) sabían que la muerte encefálica era equivalente a la muerte del individuo. Un 52% (n = 64) no conocía nada respecto a la muerte encefálica, y un 21% (n = 26) no consideraba que la muerte encefálica era equivalente a la muerte. No encontraron diferencias en las respuestas entre los residentes en España y en la Florida. (343)

También, han analizado con los mismos objetivos y metodología los conocimientos sobre la muerte encefálica en la inmigrantes nigeria-

nos (n = 362). El 18% (n=66) conocían el concepto de muerte encefálica. Un 58% (n=210) lo desconocían, y un 24% (n=86) tenían conocimientos confusos. Encontraron correlación entre los estudios realizados y el conocimiento de la muerte encefálica. (344)

Con una metodología similar, en una muestra de 1237 residentes latinoamericanos en España, observaron que los mejicanos, los varones, los que tenían estudios universitarios y los creyentes tenían mayor conocimiento de la muerte encefálica. (345)

Ríos A et al., en otro artículo analizó en cubanos con residencia en la Habana los conocimientos sobre la muerte encefálica. Encontró, en una muestra de 920 cubanos, que solo el 31% (n=282) conocía el concepto, un 57% (n=529) lo desconocía y un 12% (n=109) lo interpretaba de manera incorrecta. (346)

Los inmigrantes ecuatorianos en España son los residentes más numerosos de Latino-América. El 22% (n=102) de ellos sabían en que consiste la muerte encefálica, el 61% (n=283) desconocía esta manera de fallecer, y el 17% (n=76) no la equiparaba a la muerte del individuo. (347)

Los residentes argelinos en España también desconocen el concepto de muerte encefálica, solo el 27,2% lo conocía. (348)

La conclusión de la lectura de todas estas encuestas es que tres cuartas partes de la población inmigrante con residencia en España no saben en qué consiste la muerte encefálica.

El mismo grupo Colaborativo Internacional sobre Donación y Trasplante de Órganos analizó en estudiantes de medicina los conceptos de muerte encefálica. Los resultados de la encuesta realizada en 9275 estudiantes, mostró que el 67% (n=6190) conocía el concepto de muerte encefálica, un 28% (n=2652) lo desconocía y un 5% (n=433) no equiparaba la muerte encefálica con el fallecimiento del individuo. Los estudiantes de más edad, y cursando los últimos cursos de la carrera eran los que tenían más conocimientos de la muerte encefálica. (349)

También, Ríos et al., en 2011, comprobó que el 45% de los británicos residentes en Murcia entendía el concepto de muerte encefálica. (350)

Solo el 38% de los estudiantes adolescentes de la educación secundaria obligatoria (ESO) sabía lo que era la muerte encefálica. (351). Curiosamente el 64% de los profesores de la ESO si conocía el significado de la muerte encefálica. (352). El 70% de las estudiantes de enfermería entendía el significado de la muerte encefálica. (353)

La conclusión final de todas estas publicaciones es: Después de más de tres décadas de la última legislación sobre muerte encefálica se deben realizar más campañas informativas sobre el concepto de muerte encefálica.

La importancia de estas campañas informativas sobre la muerte encefálica se puede comprobar cuando los familiares de un paciente con muerte encefálica solicitan la no desconexión de la ventilación mecánica y del soporte hemodinámico del enfermo, al no entender el concepto de muerte encefálica. Esto plantea conflictos legales, emocionales, morales y económicos. Los casos clínicos, que han trascendido a la prensa, de Taquisha McKitty, Shalom Ouanounnou en Canada y Jahi McMath en Estados Unidos de Norteamérica, son un claro exponente de la dificultad que en ocasiones tienen los familiares de entender que la muerte encefálica es la muerte del individuo, aunque tenga alguna función biológica todavía.

En encuestas similares realizadas en EEUU, se ha observado que un 47% de los neurólogos que atienden enfermos adultos, y un 61% de los neurólogos infantiles han tenido en su práctica clínica peticiones de continuar con el tratamiento de soporte cardiorrespiratorio en pacientes en muerte encefálica. (354-355)

En Canada, los resultados de un estudio similar, evidenció que el 52% de los profesionales encuestados había tenido peticiones, en los dos últimos años, de solicitudes de familiares del enfermo con muerte encefálica de continuar con la ventilación mecánica y el tratamiento hemodinámico del paciente. En un 47% de los casos con la amenaza de demandas a los médicos. Los motivos de la petición de

seguir con el tratamiento de estos individuos en muerte encefálica eran, desde dar un cierto tiempo para que la familia se pudiese reunir, o estar en desacuerdo con el diagnóstico, o no aceptar la muerte encefálica. Los resultados de la encuesta mostraron que requerían la opinión de otro médico en el 54%, la intervención de los servicios religiosos en el 41%, el retraso de la certificación del fallecimiento de uno a tres días para aceptar el óbito en el 49%. Es importante señalar, que los familiares del fallecido que comprendían el significado de la muerte encefálica no solicitaron exploraciones complementarias, ni la opinión de los servicios de bioética. Estas dudas sobre la muerte encefálica eran debidas a desconfianza, tensiones por defectos de comunicación en las decisiones adoptadas, diferencias culturales, etc. También, es interesante resaltar que en ambas encuestas realizadas en EEUU y Canadá, existía documentación legal de que el paciente en muerte encefálica está muerto, “*Uniform Determination of Death Act*”. (356-361)

18. DISCUSIONES Y CONTROVERSIAS RESPECTO A LA MUERTE ENCEFÁLICA

Desde 1968, hace unos cincuenta años, de la introducción del concepto de muerte encefálica, como criterio médico y legal de muerte, se han analizado, discutido, e introducido nuevos test diagnósticos para asegurarnos de la irreversibilidad de todas las funciones del encefalo. Durante estos años se han publicado casos clínicos en los que se discutía si en realidad el enfermo estaba en muerte encefálica, por la presencia de signos clínicos y neurológicos de origen incierto o no conocido.

Estas controversias y discusiones respecto a si los enfermos estaban en muerte encefálica las podemos clasificar en tres apartados:

- A) Hallazgos en la exploración de signos clínicos compatibles con la existencia de cierta función cerebral en los diagnosticados de muerte encefálica.
- B) Datos en la exploración clínica minuciosa de signos neurológicos de origen no conocido que podrían indicar la existencia de función cerebral.
- C) La existencia de inconsistencias entre los test clínicos de muerte encefálica y otras pruebas complementarias.

A) Los signos clínicos compatibles con la presencia de función cerebral, que han originado confusión en la literatura son:

- 1º Reflejo de Cushing. Es bien sabido que el reflejo de Cushing, hipertensión arterial y bradicardia, es un signo clínico observa-

do en la hipertensión intracraneal. Suele ocurrir cuando existe isquemia de la protuberancia, que origina estimulación vagal y simpática. La secuencia clínica de la hipertensión intracraneal grave, después del reflejo de Cushing, es el cese de la circulación cerebral, que produce isquemia del bulbo, con isquemia de los centros del vago y cardiomotor. La presentación clínica de este evento isquémico es el colapso cardiovascular, signo inequívoco de muerte encefálica. Señalaremos que no todos los enfermos en muerte encefálica tienen el reflejo de Cushing, en concreto esto ocurre en los pacientes que tienen una elevación muy brusca de la presión intracraneal.

- 2° Ausencia de inestabilidad hemodinámica. El 80% -100% de los donantes de órganos en muerte encefálica precisan tratamiento con fármacos inotrópicos para mantener la presión arterial, al tener isquemia del bulbo. La ausencia de inestabilidad hemodinámica debe prevenirnos de que todavía existe cierta función bulbar. Wijdicks ha alertado que si no se precisa soporte vasopresor debemos esperar a realizar el diagnóstico de muerte encefálica. (223)
- 3° Reflejo óculo-cardíaco. Hansen y Joffe publicaron el caso clínico de un niño de 9 meses con la sospecha de muerte encefálica, que desarrolló una bradicardia brusca al presionar el globo ocular. Este reflejo se produce a través de sistemas de conducción en la protuberancia y bulbo, y por lo tanto indica que alguna región anatómica del tronco encefálico preserva su función. (362)
- 4° La no realización de un test de apnea de manera cuidadosa, ha sido motivo de confusión en el diagnóstico de la muerte encefálica.
- 5° Secreción de hormona antidiurética. La ADH, vasopresina, se secreta en la porción posterior de la glándula pituitaria bajo el control del hipotálamo. La persistencia de la secreción de ADH y por lo tanto la ausencia de diabetes insípida, indica que posiblemente el flujo sanguíneo al hipotálamo está preservado aunque exista una hipertensión intracraneal. (363)
- 6° Termoregulación. La regulación de la temperatura es otra función del hipotálamo. En la muerte encefálica debe existir hipotermia.

B) Signos Neurológicos de Origen Incierto.

Los enfermos en muerte encefálica en algunas ocasiones tienen hallazgos neurológicos en la exploración minuciosa de origen incierto, mediados por el cerebro, médula espinal, sistema nervioso periférico, o por vía neurohumoral. El origen de los mismos es incierto, y a continuación describimos alguno de ellos.

1º Hipertensión arterial y taquicardia durante la incisión quirúrgica. La hipertensión arterial y la taquicardia se ha observado con el estímulo quirúrgico y su desaparición cuando cesa la incisión de la piel. En la muerte encefálica la presencia de hipertensión arterial y taquicardia se explica por arcos reflejos de la médula espinal. En los enfermos con secciones medulares cervicales altas se observa una disreflexia autonómica. En estos enfermos un estímulo periférico origina una brusca hipertensión arterial con bradicardia o con una frecuencia cardíaca normal. El impulso doloroso se transmite a las vías aferentes en el tracto espinotalámico y el reflejo eferente es por las vías simpáticas de T1 – L 2/3, produciendo la hipertensión arterial. La activación de los barorreceptores estimula el nervio vago originando la bradicardia. En la muerte encefálica la destrucción del núcleo del nervio vago en el tronco del encefalo explica la ausencia de bradicardia con la hipertensión arterial y la presencia de taquicardia. En resumen, se piensa que la hipertensión arterial y la taquicardia tienen su origen en la médula espinal.

También, la presencia de hipertensión arterial y taquicardia se explica por estimulación de la médula adrenal por un arco reflejo espinal.

2º Presencia de lagrimeo. Durante la extracción de órganos en fallecidos en muerte encefálica se ha observado la presencia de lágrimas. Este reflejo de lagrimeo tiene una vía aferente al tronco del encefalo y una vía eferente a las glándulas lacrimales por el VII par craneal. Aunque, otros autores consideran que el lagrimeo está mediado por vía humoral.

3º Presencia de movimiento espontáneos o reflejos. En la muerte encefálica podemos observar reflejos tendinosos profundos monosinápticos de los miembros al preservarse la función de

la médula espinal. Hasta en un 40%-50% de los pacientes con el diagnóstico de muerte encefálica se observan movimientos espontáneos. Estos se han atribuido a hiperactividad de la médula espinal cervical intacta en proximidad con el bulbo raquídeo. Recordemos que los movimientos de descerebración son incompatibles con el diagnóstico de muerte encefálica. Se han descrito movimientos del dedo pulgar, mioquimia facial o palpebral no bien explicadas. (364)

C) Inconsistencias entre las pruebas clínicas y otros test complementarios en la muerte encefálica.

Hemos descrito en el texto que se requieren exploraciones complementarias en muchos países para el diagnóstico y confirmación de la muerte encefálica. Estas pruebas son muy importantes cuando la exploración clínica neurológica plantea dudas, cuando existen alteraciones metabólicas e ingestión de tóxicos y/o fármacos depresores del sistema nervioso central. Estos test miden la actividad eléctrica cerebral (EEG, potenciales evocados), el cese del flujo sanguíneo cerebral (angiografía de los cuatro vasos, sonografía Doppler transcraneal, angiografía con radio-nucleído, angio-resonancia magnética, angio-TAC, o tomografía computarizada con emisión fotón, SPECT).

Una limitación importante a alguno de estos test es su disponibilidad en el centro hospitalario. Otra son los falsos negativos, cuando el paciente cumple los criterios clínicos neurológicos de muerte encefálica pero el EEG registra cierta actividad eléctrica. También, se pueden observar falsos positivos, enfermos con las exploraciones complementarias sugiriendo muerte encefálica (EEG isoelectrico, ausencia de perfusión cerebral) y por el contrario en la exploración clínica persiste alguna función cerebral. A continuación exponemos algunas de estas incongruencias publicadas en la literatura médica. (365)

- 1º Existencia de función cerebral con EEG isoelectrico y sin perfusión cerebral. El caso más discutido en la bibliografía médica es el de Jahi McMath. Jahi McMath fue declarada en situación de muerte encefálica en diciembre de 2013, tras una exploración neurológica y exploraciones complementarias realizadas

en dos ocasiones y por médicos distintos. Los test midiendo el flujo sanguíneo cerebral con radio-nucleídos demostraron ausencia de perfusión cerebral. La enferma siguió recibiendo tratamiento de soporte hemodinámico y ventilatorio y en septiembre de 2014, se volvieron a realizar exploraciones y test. El EEG era isoelectrico, y la angio-resonancia magnética evidencio ausencia de flujo sanguíneo cerebral. La familia aportó videos de la enferma en los cuales Jahi parecía que se movía, con una pobre respuesta motora con las órdenes. Este caso clínico fue analizado por Roth et al., señalando que podría existir una mínima entrada de sangre al cerebro que sea tan pequeña que no sea detectada con la angiografía cerebral convencional o con la substracción digital. Este mínimo flujo a alguna región del tronco encefálico, que no visualizamos, sería la explicación de la permanencia de estos mínimos movimientos. Otra explicación es la hipótesis aportada por Coímbra señalando la presencia de zonas de penumbra. Coímbra, señaló que incluso con una reducción de toda la circulación cerebral, puede existir un flujo mínimo al tronco del encefálo e hipotálamo. Estas regiones de isquemia, de penumbra, pueden existir durante un periodo de tiempo, con una duración de horas, y que explicarían la persistencia de alguna función del tronco y del hipotálamo. Asimismo, algunas pruebas de imagen que analizan la circulación cerebral, como la angiografía con radio-núclidos no distinguen con nitidez entre zonas sin perfusión y con una perfusión muy disminuida. (366-367)

Otros casos clínicos que han tenido interpretaciones conflictivas legales entre los médicos y los familiares del paciente con muerte encefálica son los de Taquisha Mckitty y Shalom Quanounou en Canadá y el descrito anteriormente de Jahi McMath en Estados Unidos de Norteamérica. (361)

- 2º Persistencia de actividad eléctrica en el EEG, aunque la exploración clínica y los estudios radiológicos o de medicina nuclear indican la ausencia de perfusión. Con relativa frecuencia se registran en el EEG actividad eléctrica rudimentaria en enfermos con una exploración neurológica que confirma la muerte encefálica e incluso con estudios que demuestran ausencia de circulación cerebral. Las explicaciones de esta actividad eléctrica en el EEG son: a) presencia de artefactos, o falsos positivos

- b) el EEG puede detectar actividad eléctrica que refleje función cerebral, que no se refleja en la exploración clínica c) el EEG puede registrar actividad eléctrica cerebral que no refleje función cerebral, solamente indica una actividad neuronal aislada. Esta confusión entre el EEG y la exploración neurológica quedó aclarada en 1981, con el documento de la “*US President’s Commission Defining Death*”. La declaración de la muerte encefálica requiere el cese de todas las funciones clínicas del cerebro, aquellas que se exploran con la exploración clínica a la cabecera de la cama. No es preciso el cese de toda la actividad de las neuronas del cerebro.
- 3° Persistencia de los potenciales evocados en presencia de criterios clínicos neurológicos de muerte encefálica. Se han publicado casos clínicos de persistencia de los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico con una exploración neurológica de muerte encefálica. La explicación de esta discrepancia es la misma que con el EEG. Los potenciales evocados registrados pueden ser artefactos, reflejar actividad eléctrica sin función clínica.
- 4° Persistencia de perfusión cerebral con una exploración neurológica de muerte encefálica. Facco et al publican una serie de 17 enfermos con el diagnóstico de muerte encefálica, en los cuales un tercio tenían perfusión residual de los ganglios basales, tálamo, y/o tronco encefálico en el SPECT. Las explicaciones científicas a estos hallazgos y controversias son: a) En la fase aguda del edema cerebral, la presión intracraneal es más alta que la presión arterial media y cesa la perfusión cerebral. Una vez que cesa esta fase, la presión intracraneal puede descender y permitir el flujo sanguíneo cerebral. El encéfalo tiene irrigación, pero los cambios de la isquemia son irreversibles, no hay función cerebral. Esta situación de reflujo (*reflow*) suele ocurrir varios días después del inicio de la muerte encefálica. b) Puede ocurrir que en la exploración clínica neurológica del paciente no se haya tenido en cuenta la presencia de hipotermia, intoxicación farmacológica, parada cardiaca, etc. No se había realizado la exploración neurológica siguiendo los criterios clínicos de Pallis. En la actualidad se recomienda esperar 4-72 horas después del recalentamiento, para evitar la hipotermia, antes de realizar la exploración neurológica. c) La presen-

cia de perfusión cerebral en áreas cuya función no podemos detectar clínicamente. d) La presencia de fracturas craneales, shunts ventriculares, craniectomías, dehiscencias de sutura en niños, etc. pueden ser la causa de que no aumenta la presión intracraneal y del no cese de la perfusión cerebral. Esto es muy importante en el neonato, como hemos reseñado en el apartado correspondiente. La presencia de fontanelas, y la falta de fusión de las suturas óseas del cráneo impiden que la presión intracraneal se eleve e impide el cese del flujo sanguíneo cerebral. En las craniectomías descompresivas debemos ser sumamente meticulosos y rigurosísimos en el diagnóstico de la muerte encefálica. Podemos observar la existencia de flujo sanguíneo cerebral con el Doppler transcraneal, con un EEG isoelectrico.

Una limitación muy importante de todos estos casos clínicos que ha planteado dudas respecto al diagnóstico de muerte encefálica, es la ausencia en los artículos de una descripción detallada de la metodología empleada, (exclusiones, exploración neurológica etc.), para la determinación de la muerte encefálica. También, todas las pruebas diagnósticas complementarias tienen falsos positivos y negativos. Asimismo, estas pruebas auxiliares y complementarias pueden evidenciar actividad residual de algunas neuronas que no tienen una función clínica cerebral. De nuevo traemos a colación la declaración de 1981, "*United States President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Definition of Death. Medical, Ethical, and Legal Issues in the Determination of Death*", que señala que la muerte encefálica requiere el cese de todas las funciones clínicas del cerebro, pero no de toda la actividad neuronal. Este documento distingue entre actividad y función. La controversia está basada en el concepto del encefálo como un todo frente al concepto de solamente considerar en la definición de muerte encefálica el cese irreversible de las funciones encefálicas relevantes o importantes. Este concepto en ingles se expresa: "*the cessation of the functioning of the brain as whole*" versus "*the cessation of functioning of the whole brain*". Algo similar acaece en las defunciones de origen cardíaco, pueden existir contracciones auriculares aisladas sin gasto cardiaco adecuado. (368-375)

19. SOPORTE SOMÁTICO DESPUÉS DE LA MUERTE ENCEFÁLICA EN LA EMBARAZADA

Después de la declaración de la muerte con criterios neurológicos en una embarazada se realizará soporte somático (fisiológico o de órganos) para que el feto viva hasta la finalización del embarazo. (158) (354) (376-377)

Esta situación de muerte encefálica en una embarazada no es muy frecuente, y requiere unas consideraciones específicas y un soporte hemodinámico y respiratorio prolongado y difícil. Las complicaciones más frecuentes en esta situación clínica son la sepsis, (neumonía, infecciones urinarias, bacteriemias, etc.) en ocasiones con gérmenes multiresistentes. Las alteraciones fisiológicas asociadas al embarazo, hemodinámicas, respiratorias, hematológicas, etc., han de ser consideradas.

Esmailzadeh M et al, en 2010, y Powner DJ et al en 2003, han realizado un meta-análisis con diez embarazadas y una revisión sistematizada en 30 embarazadas con muerte encefálica desde 1982. (378-379). Señalemos algunos de sus resultados:

- La duración del embarazo más prolongado fue 107 días.
- La edad media gestacional cuando se diagnóstico la muerte encefálica fue 22 semanas, con un rango de 1 a 40 semanas.
- La edad media gestacional de la cesaréa fue de 29,5 semanas, con un rango de 26 a 33 semanas.
- La indicación de la cesárea fue en la gran mayoría de los casos por inestabilidad hemodinámica materna y/o fetal.

- Hay dos casos de aborto espontáneo en la semana 13 y 19, y cuatro muertes fetales intrauterino.
- En el 63% de los embarazos el feto fue viable.
- El test de Apgar al 1 y 5 minutos fue de 7 y 8 respectivamente.
- El peso medio fetal fue de 1,384 g, con un rango de 815-2,083 g.
- Uno de los recién nacidos tenía una cardiopatía, debido al tratamiento previo con hidantoinas de la madre.
- Solo en ocho neonatos, se disponía de datos. Cuatro requirieron cuidados habituales y cuatro precisaron ventilación mecánica.
- Solo en seis casos se tenían datos de la evolución del neonato. En todos ellos, a los 18 meses, tenían un desarrollo físico y mental normal.

Es importante señalar que puede existir un sesgo en los datos. Pues es casi seguro que solo se publican aquellos caso clínicos con resultados de supervivencia fetales.

En la paciente embarazada con muerte encefálica recomendamos:

- El seguimiento por un equipo multidisciplinar formado por un obstetra, neonatólogo, y anestesiólogo-intensivista.
- El tratamiento farmacológico tendrá en cuenta la posibilidad de teratogenicidad. Se administraran fármacos seguros durante el embarazo.
- El feto se monitorizará frecuentemente. La frecuencia cardiaca diariamente, ecografías semanalmente, parámetros biofísicos semanalmente. Si se considera necesario, se realizará una amniocentesis.
- Se administraran corticosteroides antes de la cesárea para la maduración fetal.
- Se administraran fármacos tocolíticos (preferentemente bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores de las prostaglandinas frente a fármacos beta-miméticos) para impedir las contracciones uterinas pretermino.
- Se realizará una cesárea entre la 26^a y 33^a semanas de gestación, cuando se alcance la maduración del pulmón del feto. Puede ser necesario, en ocasiones, por inestabilidad hemodinámica de la madre y/o pérdida del bienestar fetal, la realización de la cesárea.
- La nutrición artificial se realizará basándose en: los valores de

nutrición de la madre, peso materno, desarrollo del feto. Se prefiere la nutrición enteral por sonda, a la parenteral. La nutrición complementaria enteral y parenteral, para aportar el aporte calórico necesario puede ser una opción.

- Se realizará una traqueostomía, si la ventilación mecánica previsiblemente vaya a ser de larga duración.
- La presión parcial de CO₂ recomendada es de 25-35 mmHg, para facilitar la eliminación de dióxido de carbono fetal.
- Se vigilará la posibilidad de infecciones, y en caso de aparición se tratarán con intensidad.
- Se evitarán: las infecciones urinarias (son embarazos con sonda vesical), las lesiones corneales, la trombosis venosas, las infecciones de los catéteres venosos, las úlceras por decúbito, las infecciones pulmonares asociadas a la ventilación mecánica, etc. (380-381)

20. ANENCEFALIA

En las reuniones científicas organizadas después del primer Real Decreto de Donación y Trasplante, con el objetivo de informar a jueces, médicos, estudiantes, etc, me preguntaban con frecuencia si los recién nacidos anencefálicos están en muerte cerebral. La respuesta es, los anencefálicos no tienen los criterios neurológicos de muerte encefálica, tienen el tronco cerebral íntegro, aunque estén desprovistos de actividad cerebral cortical. Ello abrió un debate intenso, preguntándome si la presencia de actividad en el tronco encefálico implica la presencia de vida. Un tema muy polémico tras la utilización de anencefálicos como donantes de órganos. La muerte encefálica incluye la lesión irreversible del tronco cerebral en su definición. (Gilsanz F. "Donación y extracción de órganos para trasplante. Aspectos jurídicos y médicos legales". Servicio de información y ayuda al trasplante. Asamblea de Madrid de la Cruz Roja 1985; Mesa redonda sobre "Aspectos jurídicos y médico legales en la donación y extracción de órganos para trasplante". Decanato de los Juzgados de Primera Instancia e Instrucción de Madrid, 1985; "Criterios de Muerte Cerebral". Escuela del Poder Judicial. 1986). (382-383)

Los niños anencefálicos nacen sin cerebro pero a menudo la actividad del tronco encefálico es suficiente para mantener las funciones respiratoria y cardíaca. Los niños con hidro-anencefalia tienen tronco encefálico, médula espinal y posiblemente alguna estructura diencefálica, pero no tienen hemisferios cerebrales. La cavidad craneal está llena de líquido cefalorraquídeo y si aplicamos un foco de luz existe transiluminación. El niño tiene respiración espontánea, reflejo de deglución y emite gruñidos en respuesta a un estímulo doloroso.

Hay apertura ocular. El corazón puede latir durante meses. Según todos los protocolos vigentes esta patología no se considera una muerte encefálica o cerebral. Pero la incapacidad de experimentar sensaciones humanas e incluso la imposibilidad de adquirir las características que determinan ser persona, condujeron a debates si estos recién nacidos pueden considerarse verdaderamente seres vivientes. Estos recién nacidos anencefálicos inevitablemente fallecen al cabo de horas, días por cese de las funciones cardiorrespiratorias. (384)

La actitud médica para que los niños anencefálicos sean posibles donantes de órganos, al no tener criterios de muerte encefálica son (385-386):

- Soporte cardiopulmonar total hasta que ocurra la muerte encefálica de acuerdo con los criterios científicos.
- Soporte mínimo hasta que la inestabilidad hemodinámica o respiratoria provoque la muerte encefálica e instauración ulterior de soporte cardiopulmonar y el diagnóstico de muerte encefálica.
- Extracción de los órganos mientras el niño anencefálico recibe un soporte cardiopulmonar completo y antes de que se haya interrumpido la función del tronco del encéfalo.

Todas estas opciones tienen sus limitaciones desde el punto de vista médico. Si se instaura el soporte cardiopulmonar completo poco después del nacimiento es posible que la función del tronco del encéfalo persista durante un periodo de tiempo prolongado durante el cual el recién nacido pueda infectarse o sufrir otras complicaciones que contraindiquen la donación de órganos. En el caso de no tratar a estos niños anencefálicos con soporte cardiopulmonar, éstos pueden tener episodios de hipotensión arterial que originen isquemia de los posibles órganos a donar, antes de que produzcan los criterios neurológicos de muerte del tronco del encéfalo, e impidan la donación de los mismos. Aunque se han realizado trasplantes renales con éxito con riñones provenientes de donantes anencefálicos con soporte cardiopulmonar completo, mientras el tronco del encéfalo seguía preservando los reflejos. Volvemos a insistir que de acuerdo a los criterios neurológicos de muerte encefálica no se puede certificar que este donante sea un cadáver. (387)

La oposición a la utilización de niños anencefálicos como donantes se basa en el rechazo a considerar muertos a estos pacientes y al pequeño número de posibles donantes de órganos de anencefálicos. Con el diagnóstico intrauterino de esta malformación mediante ecografía y la legalización del aborto en estas situaciones en algunos países, el número de niños anencefálicos que nazcan será menor. Aunque hay gestantes que han seguido su gestación después del diagnóstico intrauterino de anencefalia para una posterior donación altruista de los órganos para salvar otras vidas. (386). La información, comunicación, deontología, legislación etc. son aspectos en esta situación fundamentales, al igual que en todo lo referente a los criterios neurológicos de muerte.

21. DONANTES DE ÓRGANOS EN ASISTOLIA CONTROLADA TIPO III DE MAASTRICHT. DONANTES CON CORAZÓN NO FUNCIONANTE

Históricamente la donación de órganos se realizaba por donantes con corazón funcionando, donantes en muerte encefálica, por los familiares o por el fallecido si tenía testamento vital o voluntades anticipadas. Con la apertura de una mejor red de carreteras, el control de la velocidad, la obligatoriedad de llevar casco de protección y cinturón de seguridad, y la instauración de un tratamiento a pie del accidente de los traumatismos craneo-encefálico graves, con protocolos de tratamiento de la hipertensión intracraneal, y la creación de las unidades de ictus etc., el número de pacientes que fallecen en muerte encefálica ha disminuido en España. Se estima que actualmente la disminución de donantes en muerte encefálica es de un 20%. (388)

En España, en la década de los sesenta y setenta del siglo pasado, antes de la promulgación de la ley 30/1979 sobre extracción y trasplante de órganos (BOE nº 266, de 6 de noviembre 1979), todos los trasplantes renales se realizaban con riñones donados por donantes a corazón parado (DCP). Esta categoría de donantes de órganos está definida por la interrupción de la función cardiopulmonar antes de la extracción de los órganos. También, este tipo de donantes a corazón parado se denominan donantes en asistolia (DA).

La donación en asistolia (DA) se clasifica en cuatro categorías (I, II, III, IV) y dos grupos. El tipo I y II constituyen el grupo de donantes en asistolia no controlada y el tipo III y IV donantes en asistolia controlada.

En Maastricht, en 1995, se celebró el “*First International Workshop on Non-Heart Beating Donors*”. En el documento resultado de esta reunión se hace referencia al lugar, y las circunstancias en las que acaece el cese irreversible de la función cardiocirculatoria y respiratoria que precede al diagnóstico y certificación de la muerte del paciente y a la donación. Tales circunstancias condicionan tiempos de isquemia caliente diferentes y por lo tanto tienen mucha importancia en la viabilidad de los órganos (principalmente los riñones). (388)

En España, los Hospitales Santiago (Vitoria) y la Clínica Puerta de Hierro (Madrid) fueron los centros asistenciales que iniciaron programas piloto de donación en asistolia controlada tipo III. Conjuntamente con estos programas iniciales, se realizaron cambios legislativos y se publicó el “Documento de Consenso Nacional sobre la Donación de Órganos en Asistolia de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)”. Este documento incluye aspectos médico-legales, éticos y técnicos y unas recomendaciones. Ese mismo año, se publicó el Real Decreto 1723/2012 (BOE nº 313 de diciembre 2012) que incluye los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos de donantes fallecidos para realizar trasplantes. Debido a todas estas iniciativas, la donación en asistolia controlada tipo III ha aumentado desde 2013. Así, según los datos de la ONT, en 2014, se habían instaurado 39 programas de este tipo en las 13 Comunidades Autónomas, ahora más de 120 hospitales están acreditados para esta donación. Ante la escasez de órganos donados por muerte encefálica, la ONT desarrolló, potenció y justificó estos programas de donación en asistolia tipo III (retirada del tratamiento del soporte vital y espera a la asistolia irreversible). (389-390)

Los datos ofrecidos por el “*Global Observatory on Donation and Transplantation*” para el año 2020, con la información ofrecida por los 90 estados miembros (78,7% de la población global) refieren un total de donantes fallecidos de 35 368 distribuyéndose en 27 307 donantes en muerte encefálica (77,2%) y 8 060 donantes en asistolia (22,8%). España aportó en 2020 el 19% del total de donantes de la Unión Europea y el 5% de los registrados en el mundo. España solo representa el 9% de la población europea y el 0,6% de la mundial. Lo que hace que destaquemos los datos de donación de España. (391)

España ha sido, en los últimos años el país del mundo con mayor tasa de donación, alcanzando en 2019 un total de 49 pmp donantes fallecidos, en el que ha sido un crecimiento sostenido en las últimas décadas. Los datos de donación de otros países son: EEUU (36,1 pmp), Portugal (33,7 pmp), Francia (29,4 pmp), Bélgica (27,7 pmp), Italia (25,6 pmp) y Reino Unido (24,7 pmp). En España en 2020, como consecuencia de la pandemia COVID-19, la tasa de donación se redujo a 37,4 pmp.

Los datos de trasplantes realizados en el año 2020, del “*Global Observatory on Donation and Transplantation*” son 78 627 trasplantes renales (30,7% de ellos de donante vivo), 31 044 trasplantes hepáticos (17,8% de donante vivo), 7 928 trasplantes cardíacos, 5 788 trasplantes de pulmón, 1938 trasplantes de páncreas y 157 trasplantes de intestino. (392)

En el año 2020, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha registrado un total de 4 425 trasplantes, 1000 menos que en 2019. En 2019, la tasa de donación era de 49 donantes por millón de habitantes. En 2020, esa cifra se ha reducido a 37,4 donantes por millón de habitantes. La donación en asistolia se afianza como la vía más clara de expansión del número de trasplantes, con un total de 621 donantes. En 2020, el 35% de los donantes lo son en asistolia, es decir, uno de cada tres. Más de 120 hospitales de todas las Comunidades Autónomas están acreditados para este tipo de donación. Los donantes fallecidos en accidentes de tráfico se sitúan en un 4,5%, que se mantiene como uno de los más bajos de la última década. La principal etiología de los donantes es el accidente cerebrovascular. En cuanto a la edad de los donantes, más de la mitad, el 54,1%, supera los 60 años, el 28% supera los 70 años, y un 5,4% los 80 años. La edad máxima de un donante efectivo se sitúa en 90 años, quien permitió realizar un trasplante de hígado y dos renales. Las negativas a la donación se sitúan en un 14%. Este porcentaje se reduce a un 10% en el caso de los donantes en asistolia. El número de donantes extranjeros en España ha aumentado de manera progresiva en la última década, alcanzando 243 en 2019 y 218 en 2020, lo que representa porcentajes del 10,6% y 12,3% respectivamente.

Del total de 4045 órganos generados en el año 2020 en España, 2

920 (72,2%) se trasplantó en la misma comunidad autónoma en la que se extrajo, mientras que 1 125 (27,8%) se intercambiaron entre las diferentes comunidades autónomas. El intercambio se amplió al ámbito de la Unión Europea, habiéndose recibido 577 órganos (de ellos 100 riñones) y enviado 735 órganos (de ellos 309 riñones) a otro país de la Unión Europea. (161) (391-392)

La donación en asistolia controlada tipo III requiere siempre la existencia de protocolos hospitalarios vigentes de limitación del tratamiento de soporte vital (LTSV), futilidad del tratamiento, y de retirada del tratamiento de soporte vital (RTSV) aprobados por el Comité de Ética Asistencial y la Dirección Médica. Se debe tener en cuenta la opinión expresada por el paciente, si es posible, principio de autonomía (documento de voluntades anticipadas), opinión de los familiares y por supuesto el consenso de todos los profesionales de la unidad. Cuando se realiza una limitación del tratamiento del soporte vital, debe retirarse todo aquello que aumente la incomodidad del paciente y usar fármacos analgésicos y sedantes que contribuyan al bienestar. Los pacientes a los que se aplica la LTSV pueden ser potenciales donantes en asistolia controlada, o categoría III, si cumplen una serie de criterios médicos, que son similares a los que se aplican a los donantes de muerte encefálica con la peculiaridad de que la asistolia se ha de producir de una forma más o menos rápida una vez retiradas las medidas de soporte vital. Los diagnósticos de los potenciales donantes en asistolia controlada, tipo III, son aquellos que dado su ominoso pronóstico vital se decide la retirada del soporte vital y que tienen una alta probabilidad de fallecer poco tiempo después de su aplicación. Los diagnósticos más frecuentes son enfermos con patología estructural del sistema nervioso central grave e irreversible, pero que no van a evolucionar hacia la muerte encefálica. Estos diagnósticos son: hemorragias intracraneales graves 45%, encefalopatía anóxica 25% y traumatismos craneoencefálicos graves 11%. (393-394)

La donación en asistolia controlada está realizándose, además de en España, en Holanda, Reino Unido, y Bélgica. En Francia la donación es del tipo II de Maastricht (parada cardíaca en el hospital con reanimación cardiopulmonar no exitosa).

La Organización Nacional de Trasplantes, ONT, va diseñar un protocolo nacional que permita armonizar prácticas y normalizar la donación de órganos de pacientes que hayan recibido eutanasia. La Ley de Eutanasia, señala que los pacientes que soliciten ayuda para morir pueden también expresar su derecho de donar órganos. Las directrices que ha formulado la ONT hacen énfasis en que debe existir una independencia en la toma de decisiones sobre la prestación de ayuda a morir y la donación. Tiene que haber comunicación entre el equipo médico del paciente y la coordinación de trasplantes, para que si el paciente desea información, se la proporcione la coordinación que es quien sabe de este proceso. En este caso, el fallecimiento tiene que transcurrir en el ámbito hospitalario. La ONT evalúa cada solicitud para saber si la persona es compatible con la donación de órganos. Hasta el momento se han recibido un total de ocho peticiones de pacientes que han solicitado la ayuda a morir y que desean ser donantes de órganos. Bélgica, Canadá y Holanda tienen protocolos en la donación de órganos tras la eutanasia. (395)

La donación tras la muerte circulatoria controlada y tras eutanasia se enfrenta a múltiples consideraciones éticas y un marco legislativo que seguramente será heterogéneo.

Han sido motivo de intensa controversia aquellas prácticas, que dirigidas a un mejor mantenimiento de los órganos del donante, suponen la realización de maniobras antes del óbito, como la canulación de vasos sanguíneos o la utilización de diversas sustancias, anticoagulación, que plantean un balance entre el daño al potencial donante de órganos y el beneficio potencial para el receptor. La intervención que ha planteado más debate ético y legal en la donación tras la muerte circulatoria, es la instauración de técnicas de preservación normotérmica *in situ*, que permiten la perfusión de los órganos con sangre oxigenada tras la determinación de la muerte. Estas técnicas de recirculación normotérmica regional, han demostrado su eficacia en la preservación de órganos de mayor calidad para su trasplante a expensas del riesgo potencial del restablecimiento de la circulación cerebral y la “resucitación” del donante. Con el objetivo de minimizar este riesgo, se usan maniobras adicionales *post mortem* que bloquean la aorta mediante la utilización de balones endoluminales o el clampaje quirúrgico. (161)

En resumen se definen cuatro categorías de donantes a corazón parados según el Congreso de Maastricht (396):

- Categoría I- Pacientes en situación de parada cardíaca a su llegada al hospital. Ingresa cadáver en el hospital tras paro cardíaco de duración desconocida y sin maniobras de reanimación.
- Categoría II- Paciente que sufre una parada cardíaca en el hospital con reanimación cardiopulmonar infructuosa.
- Categoría III- Retirada del tratamiento de soporte vital. Espera hasta la asistolia irreversible. Enfermos en espera de un paro cardíaco en los que se ha realizado limitación del tratamiento de soporte vital.
- Categoría IV- Asistolia irreversible en donantes de órganos en muerte encefálica. Enfermos con diagnóstico de muerte encefálica y que presentan un paro cardiorrespiratorio en espera de proceder a la extracción de órganos.

Las dos primeras categorías se denominan también no controladas, y las dos últimas se denominan controladas al suceder en las unidades de cuidados críticos.

En 2011, en Madrid, se celebró una segunda reunión que editó un nuevo documento consensuado que se denominó “Clasificación de Maastricht modificada”, que está vigente en España desde esa fecha. (397)

- Categoría I- Paciente que fallece fuera del hospital.
- Categoría II- Parada cardíaca con reanimación cardiopulmonar sin éxito (tipo IIa) o intrahospitalaria (tipo IIb).
- Categoría III- A la espera de la asistolia irreversible. Incluye enfermos a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre los médicos que le tratan y estos con los familiares o representantes del paciente.
- Categoría IV- Asistolia irreversible en donantes de órganos en muerte encefálica.

En la categoría II se verifican los criterios generales de donación: edad < 55-65 años, tiempo de reanimación cardiopulmonar < 30 minutos y tiempo de isquemia caliente con reanimación cardiopul-

monar sostenida < 150 minutos. A los 5 minutos de diagnosticada la muerte se restablecen la ventilación mecánica con intubación, el masaje cardiaco, se anticoagula al donante y se aplican técnicas de preservación de órganos que variarán en función de diferentes protocolos, aunque la técnica más aceptada es la recirculación regional normotérmica abdominal con membrana de oxigenación extracorpórea para preservación del hígado y riñones. (394)

El periodo de perfusión previo a la asistolia (que se considera inadecuado) y el tiempo necesario para enfriar el órgano antes y durante la resección quirúrgica del órgano a trasplantar, determina el tiempo de isquemia caliente. El metabolismo celular durante este periodo (aporte de nutrientes y eliminación de desechos) puede alterarse y por lo tanto afectar la supervivencia del órgano en el receptor. La efectividad de la donación en asistolia es inferior a la donación en muerte encefálica, en términos de donantes válidos y de número de órganos extraídos y trasplantados por donante. Los índices de supervivencia y de función renal a los cinco años con el trasplante renal de donante en asistolia y en donantes en muerte encefálica son muy similares. Los resultados del trasplante de páncreas y pulmón son similares con órganos de donantes en asistolia o de donantes en muerte encefálica. En el trasplante hepático son inferiores, principalmente por problemas de fallo primario del injerto y de colangiopatía isquémica. (398-400)

Los requisitos para la donación dependerán del tipo de trasplante (401-407):

- Donante renal: edad menor o igual a 85 años. En los potenciales donantes de 51 a 65 años de edad se realiza una evaluación individualizada.
- Donante hepático: edad menor o igual a 65 años. En los potenciales donantes de 51 a 65 años se lleva a cabo una valoración particular de cada caso, teniendo en cuenta diferentes factores: antecedentes patológicos, tiempo de isquemia caliente total, bioquímica de ingreso y curva evolutiva, aspecto macroscópico, etc.
- Donantes pulmonares:
 - Edad igual o menor de 55 años.

- $PaO_2/FiO_2 > 300$ con FiO_2 del 100%.
- Ausencia de alteraciones en la radiografía de tórax en las 24 horas previas.
- Ausencia de cirugía torácica previa o asma con requerimientos de tratamiento con corticoides sistémicos.
- Evaluación individualizada en caso de consumo de tabaco, ventilación mecánica > 7 días, broncoaspirado positivo por gram positivos.

Como hemos reseñado anteriormente los tiempos de isquemia son fundamentales, van a determinar la viabilidad del injerto.

El tiempo de isquemia caliente, es el periodo de tiempo que va desde la LTSV hasta el inicio de las maniobras de preservación de los órganos. Debe ser menor de 120 minutos.

El tiempo de isquemia caliente funcional o verdadera, es el periodo que va desde el inicio de la hipoperfusión significativa (tensión arterial sistólica < 60 mm Hg) hasta el inicio de las maniobras de preservación de los órganos. Debe ser menor de 30 minutos para el hígado y páncreas; y menor de 60 o 90 minutos para el riñón y pulmón.

En la categoría III de donación es importante la preservación de órganos y la extracción muy rápida, en que la LTSV se realiza en quirófano y tras la asistolia se efectúa laparotomía media y canulación aórtica, portal, y se inicia la perfusión de las soluciones de preservación de los órganos a extraer. Es la técnica más empleada, con buenos resultados en la extracción renal. Posteriormente se efectúa la extracción sistematizada de los órganos. La perfusión in situ mediante catéter con doble balón por vía arterial femoral, para lavado con soluciones frías de los órganos, y la exanguinación por vía venosa femoral, permite la preservación renal. Otra técnica se fundamenta en la recirculación normotérmica regional con ayuda de bypass cardiopulmonar, en la que mediante catéteres femorales arterial y venoso se reinicia la perfusión de los órganos usando la propia sangre del donante oxigenada a 37° C con el propósito de preservar el metabolismo celular y la carga energética, lo que permite que el hígado y los riñones se recuperen de la isquemia previa. También se pueden extraer los pulmones con técnicas de preservación en frío del órga-

no. Estas técnicas de preservación se suelen realizar en las unidades de críticos o en quirófano, dependiendo de los protocolos de los centros trasplantadores, de los órganos validos a trasplantar, y del tipo de técnica de preservación que se vaya a realizar. (168)

Los protocolos de manejo del donante de órganos incluyen:

-Mantener la normotermia, con el objetivo de una temperatura $> 35^{\circ}$ C.

A-Cardiopulmonares:

- Tratar la hipotensión arterial, frecuente en el 80-90%.
- Mantener una presión arterial sistólica > 90 mm Hg.
- Mantener una presión arterial media > 60 mm Hg.
- Mantener una frecuencia cardiaca entre 60 y 110 latidos por minuto.
- Mantener una diuresis de 1 ml/kg/h.
- Mantener una presión venosa central entre 6-8 mm Hg. Reponer la volemia. Cristaloideos isotónicos e hipotónicos. Si es necesario, corrección de la hipernatremia. El objetivo es mantener un hematocrito $> 30\%$. Si es necesario se transfundirá. Tratamiento con fármacos vasopresores si existe disfunción del miocardio.
- Tratamiento de la hipertensión arterial con labetalol o esmolol. Mantener una presión arterial media $< 90-95$ mm Hg.
- Tratamiento de los trastornos del ritmo cardiaco.
- La estrategia ventilatoria es de protección pulmonar.
- $PaO_2 / FiO_2 > 300$.
- Metilprednisolona (15 mg/kg) si es donante de pulmón.

B-Endocrino-metabólicas:

- Tratamiento alteraciones del equilibrio ácido-base.
- Tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas (hipernatremia, hipo e hiperpotasemia etc.).
- Si diabetes insípida con poliuria (>4 l/día; hipo-osmolaridad urinaria < 300 mOsmL/Kg; e hiperosmolaridad plasmática > 300 mOsmL/Kg).
- Tratamiento diabetes insípida: reposición hidroelectrolítica; des-

mopresina en perfusión continua a dosis 0,004 mcg/Kg/h o en bolus 1-4 mcg/12-24 h, hasta lograr diuresis entre 1-2 mL/Kg/h.

- Hormona tiroidea; si inestabilidad hemodinámica o potencial donante de corazón con fracción de eyección < 45%. Se administrará 20 mg de T₄ en bolo iv seguido de perfusión continua a 10 mg/h o T₃ 4 mg iv seguido de una perfusión continua de 3mg/h.
- Hiperglucemia. Se administra insulina iv con el objetivo de alcanzar una glucemia de 140-200 mg/dl.

C-Hematológicas, Infecciosas, Otras medidas.

- Transfundir plasma para corregir la coagulopatía.
- Continuar con el tratamiento antibiótico previo o iniciar si es necesario.
- Oclusión ocular correcta para proteger las córneas, evitar el uso de pomadas intraoculares.
- Evitar, si es posible, la posición de decúbito supino a 0°, de elección la cabecera a 30°.
- Control y mantenimiento de la presión de neumo-taponamiento por encima de 20 cm H₂O.
- Higiene bucal cada 6-8 horas utilizando clorhexidina (0,12-0,2%)
- Evitar los cambios programados de la tubuladuras, humidificadores y tubos endotraqueales.
- Monitorización y optimización del donante (TA, ECG, PVC, pulsoximetría, temperatura etc.). Preservar los órganos en el mejor estado posible.

EPILOGO

Es absolutamente imprescindible el conocimiento del sistema nervioso central y su exploración clínica e instrumental como base fundamental para el estudio de entidades morbosas bien definidas con localizaciones anatómicas concretas.

Quisiera terminar este discurso recordando un poema de **Luis Alberto de Cuenca**, como homenaje a la vida.

OPTIMISMO

No pienses en el día oscuro, en el día en que nadie responde, en el día en que tienes a un Dios enfrente Piensa en la otra jornada, aquella en que venciste al enemigo o ganaste en el juego, aquel día feliz en que todo te sonríe. Que tú ejemplo en la vida sea siempre lo que gozaste, no el sufrimiento.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 McDowall G. Neurosurgical Anaesthesia. Br J Anaesth. 1976; 48(8). 717-718.
- 2 García Barreno P. El legado de Hipócrates. Los Grandes Temas de la Medicina. Espasa Calpe S.A. Madrid. 2008. Pág. 42 y 353.
- 3 Herrero Ezquerro MT. Anatomía de los ganglios basales en 4D del cadáver al ser humano in vivo. Discurso de Recepción Pública. Real Academia Nacional de Medicina de España. Instituto de España. Madrid. 2021. pág. 43.
- 4 Jiménez González L. Sistema Nervioso Central. Anatomía Funcional y Fundamentos de Patología. 2ª Edición. Editorial Heraldo de Aragón. 1955.
- 5 Delmas A. La Anatomía Humana. Editorial Paidotribo SA. Barcelona. 1986. Pág. 83 y 118.
- 5a Gilsanz V. Medicina Interna. Neurología y Aparato Locomotor. 2º Edición. Distribución Martínez Murguía. 1967. página 1.
- 6 Brodal A. Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. 3rd. Edition. Oxford. Oxford University Press. 1981.
- 7 Rubia FJ. El Cerebro nos Engaña. Colección Booket. Temas de Hoy. Segunda impresión. 2010
- 8 Carbonell E. Elogio del futuro. Manifiesto por una conciencia crítica de especie. Arpa y Alfil editores, S.L. Barcelona. 2018. Pág. 61.
- 9 Orts Llorca. F. Anatomía Humana. Tomo II. Sistema nervioso central y órganos de los sentidos. Editorial Científico Médica. 1977.
- 10 Mendoza JE, Foundas AL. Clinical Neuroanatomy. A Neurobehavioral Approach. Springer. 2008.
- 11 Rabano Navas A. Guión de fisiopatología del sistema nervioso. Catedra de Patología General. Universidad de Alcalá de Henares. Artes Gráficas Benzal S.A. 1980.

- 12 Carpenter MB. Fundamentos de Neuroanatomía. Editorial “El Ateneo”. Buenos Aires. 1975.
- 13 Pérez Casas A. Bengoechea González. ME. Morfología, estructura y función de los centros nerviosos. Editorial Paz Montalvo. Madrid. 1977.
- 14 López Prieto R, Pérez Casas, Palafox S. Como funciona nuestro sistema nervioso. Ediciones Rialp SA. Tercera edición renovada. Madrid. 1976.
- 15 Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. 3ª edición. Masson. Elsevier Saunders. 2003.
- 16 Izquierdo Rojo JM. Sistema Reticular. La subreactividad en neurocirugía. En Lecciones de Neurocirugía. Editores JM Izquierdo Rojo, J Barbera Alacreu. Servicio de Publicaciones. Universidad de Oviedo. 1992. I.S.B.N:84-7468-740-3. Pág. 101-107.
- 17 Magoun HW. El cerebro despierto. La Prensa Médica Mexicana. México. 1964.
- 18 Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2638-2650.
- 19 Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina de España. Editorial Médica Panamericana. 2012.
- 20 Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. Vigésima Segunda Edición. Espasa. 2001.
- 21 Eichhorn JH, Cooper JB, Cullen DJ, Maier WR, Philip JH, Seeman RG. Standards for patients monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA.*1986; 256:1017-1020.
- 22 Gaba DM. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ.* 2000; 320: 785-788.
- 23 Guerra F. Historia de la Medicina. Ediciones Norma, S.A: Madrid. 1985.
- 24 Gilsanz F, Guasch E, Brogly N. Mecanismos de acción de los anestésicos en el sistema nervioso central. *Anales de la Real Academia de Doctores de España.* 2021; 6(2): 261-318.
- 25 Guedel AG. Third stage ether anesthesia: A subclasification regarding the significance of the position and movement of the eyeball. *American Journal of Surgery.* 1920; 34 (Suppl): 53-57.1920.
- 26 Keys TE. Historical vignettes: Dr Arthur Ernest Guedel (1883-1956). *Anesth Analg.* 1975; 54(4): 442-443.
- 27 Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34: 601-628.

- 28 Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci USA*.2013; 110: E1142-51.
- 29 Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: Part I. Background and basic signatures. *Anesthesiology*. 2015; 123: 937-960.
- 30 Reshef ER, Schiff ND, Brown EN. A neurologic examination for anesthesiologists. Assessing arousal level during induction, maintenance, and emergence. *Anesthesiology*.2019. 130; 462-471.
- 31 Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015; 70(7): 828-47.
- 32 Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery – evoked circulatory changes and pain perception. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*. 2017; 31: 445-467.
- 33 Hernández Martínez A. *Medicina Intensiva en el Enfermo Crítico*. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2018.
- 34 Chamorro C, Martínez Melgar JL, Barrientos R, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. *Medicina Intensiva*. 2008. 32 Supl 1; 45-32.
- 35 Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claasem J, Rohaut B, Sharshar T. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Critical Care*. 2020; 24(5). doi.org/10.1186/s13054-019-2718-9.
- 36 Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain J Neurol*. 2003; 126(Pt 7): 1524-36.
- 37 Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005; 437(7063): 1257-63.
- 38 Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing Mai*. 2009; 38(3): 260-6.
- 39 Citerio G, Murphy PG. Brain death: The European perspective. *Semin Neurol*. 2015; 35(2):139-144.
- 40 André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucher JP, Azabou E, Boulogne S, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin*. 2018; 48(3): 143-169.
- 41 Portera Sánchez A, Calandre L. Síndromes topográficos neurovasculares. En *Monografías de Patología General*. Pathos. Accidentes

- Cerebrovasculares. Director Monografía V. Gilsanz García. Número 27. 1982. Pág. 37-46.
- 42 Palacios Mateos JM, Gilsanz V. Síndromes pedunculares, protuberanciales y bulbares. En Gilsanz V. Medicina Interna. Neurología y Aparato Locomotor. Segunda Edición. Distribución Martínez Murguía. Madrid. 1967. Pág. 282- 293.
- 43 Collins RD. Illustrated Manual of Neurologic Diagnosis. J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1962.
- 44 García Tapia R. Semblanza del Profesor Tapia. Madrid. Editorial Espasa Calpe. 1964.
- 45 Moreno Rodríguez A. Evocación del Doctor García Tapia. Segovia. Editorial Gabel. 1950.
- 46 Díaz Rubio M. Antonio García Tapia. En Antología biográfica de médicos españoles del siglo XX. Delta Publicaciones. Madrid. 2018. Página 183.
- 47 López Piñero JM, Glick TF, Navarro Brotóns V, Portela Marco E. Diccionario histórico de la ciencia moderna. Vol 1. (A-L). Ediciones Peninsula. Barcelona. 1983. Páginas 385-387.
- 48 Prof Antonio García Tapia. Antología Tomo 2. 1946. Publicada con motivo de su jubilación, como homenaje de gratitud y de cariño por sus discípulos y compañeros. C. Bermejo Impresor. 1946.
- 49 García Tapia A. Un caso de parálisis del lado derecho de la laringe y de la lengua, con parálisis del esternocleidomastoidea y trapecio del mismo lado. Siglo Médico. 1905; 52; 211-213.
- 50 García Tapia A. Contribución al estudio de la parálisis laríngea asociada y razón de la existencia de un síndrome nuevo. Revista de Medicina y Cirugía Prácticas. 74, 1907; 29-133.
- 51 García Tapia A. Varios casos de parálisis laríngea. El Siglo Médico. 54; 1907: 418-420.
- 52 Sanabria Sanchinel AA, Navarro Pérez MP, Flores Robles BJ, Tejero Juste C. Tapia plus: un nuevo síndrome o una variante. Neurología. 34(5); 348-349: 2019.
- 53 Gimenez Roldán S. Epónimos españoles en neurología clínica. Neurosciences and History. 2017; 5(1):1-19.
- 54 Kraus MB, Cain RB, Rosenfeld D, Caswell RE, Hinni ML, Molloy MJ, Trentman TL. Tongue tied after shoulder surgery: A case series and literature review. Case report in anesthesiology. 2019; article ID 5392847. doi.org/10.1155/2019/5392847.
- 55 Bilbao I, Dopazo C, Caralt M, Castells L, Pando E, Gantxegi A, Charco R. Isolated bilateral Tapia s syndrome after liver transplantation: A

- case report and review of the literature. *World J Hepatol.* 2016; 8(36):1637-1644
- 56 Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the Covid -19 pandemic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. *Neurology.* 2020; 95: 312-3.
- 57 Yatim N, Bonnet N, Wing Tin SN, Cohen Y, Degos B. Persistent bilateral Tapia syndrome following critical Covid -19. *Clin Neurophysiol.* 2020; 132; 505-6.
- 58 Romano Cardaza A, Ruiz J, de la Rosa D, Peñacoba P. Síndrome de Tapia y pronación en paciente con neumonía por COVID-19. A propósito de un caso. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Doi 10.1016/ejmc.2021.06.019
- 59 Mumtaz S, Henry A, Singh M. Tapia`s Syndrome. *Anesth Prog.* 2018; 65: 129-130.
- 60 Cariati P, Cabello A, Galvez PP, Sánchez López D, García Medina B. Tapia s syndrome: pathogenetic mechanisms, diagnostic management, and proper treatment: a case series. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 23. Doi 10.1186/s13256-016-0802-1.
- 61 Dearing J. Transient contralateral nerve palsy following third molar surgery under day-case general anaesthesia: a case report and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 36:24-26.
- 62 Kashyap SA, Patersson AR, Loukota RA, Kelly G. Tapia`s syndrome after repair of a fractured mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 48: 53-54.
- 63 Ota N, Izumi K, Okamoto Y, Toshitani K, Nakayama K, Fukuzawa H, Oeki S, Ikebe T. Tapia`s síndrome following the orthognatic surgery under general anaesthesia. *Br J Oral Maxillofac Med Path.* 2013; 25: 52-54.
- 64 Yavuzer RI, Basterzi Y, Ozköse Z, Yucel Demir H, Yilmaz M, Ceylan A. Tapia s syndrome following septorhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2004; 28:208-11.
- 65 Tesei F, Poveda LM, Strali W, Tosi L, Magnani G, Farneti G. Unilateral laryngeal and hypoglossal paralysis (Tapia s syndrome) following rhinoplasty in general anaesthesia: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006; 26: 219-221.
- 66 Varedi P, Shirani G, Karimi A, Varedi P, Khiabani K, Bohluli B. Tapia syndrome after repairing a fractured zygomatic complex; a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71:1665-1669.
- 67 Lykoudis EG, Seretis K. Tapia s syndrome: an unexpected but real

- complication of rhinoplasty; case report and literature review. *Aesthetic Plast Surg.* 2012; 36:557-559.
- 68 Ghorbani F, Tavanafer S, Eftekharian H. Tapia s syndrome after cosmetic malar augmentation. Case report. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2019; 20(1): 66-69.
- 69 Cinar SO, Seven H, Cinar U, Turgut S. Isolated bilateral paralysis of the hypoglossal and recurrent nerve (Bilateral Tapia s syndrome) after transoral intubation for general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49:98-99.
- 70 Gevorgyan A, Nedzelski JM. A late recognition of Tapia syndrome: a case report and literature review. *Laryngoscope.* 2013; 123:2423-2427.
- 71 Coninckx M, Cardoen S, Hemelsoet D. Tapia s syndrome in the intensive care unit: a rare cause of combined cranial nerve palsy following intubation. *Acta Neurol Belg.* 2015; 115:533-537.
- 72 Sehara Y, Yabe H, Iwanami A, Nakamura N. Tapia síndrome after endotracheal intubation in general anesthesia. *Intern Med.* 2020; 59:2965.
- 73 Uneda c, Yano T, Imaizumi T. A case of combined cranial nerve palsy after general anesthesia. *JA Clinical Reports.* 2018; 4:74
- 74 Brain A. Course of the hypoglossal nerve in relation to the position of the laryngeal mask airway. *Anaesthesia.* 1995; 50:82-83.
- 75 Wadelek J, Kolbusz J, Orlicz P, Staniaszek A. Tapia`s syndrome after arthroscopic shoulder stabilization under general anaesthesia and LMA. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2012;44:31-3476
- 76 Krasnianski M, Neudecker S, Schluter A, Krause U, Winterholler M. Central Tapia`s syndrome (matador`s disease) caused by metastatic hemangiosarcoma. *Neurology.* 2003;61:868-869.
- 77 Shim YW, Park JH, Kim ST, Baek JW, Lee HG, Ko JH, Paeng SH, Pyo SY, Jin SC, Jeong HW, Jeong YG. Vertebral artery dissecting aneurysm causing central Tapia s syndrome: A case report. *Neurointervention* 2021;16:185-189.
- 78 Sánchez-Soblechero A, Martín Gómez MA, Contreras Chicote A. Síndrome de Tapia como forma de presentación de paraganglioma yugular. *Neurología.* 2020; 35(8): 590-591.
- 79 De Luca P, Cavaliere M, Scarpa A, Savignano L, Cassandro E, Cassandro C, Lemma M. Rehabilitation protocol for unilateral laryngeal and lingual paralysis (Tapia syndrome): Comment about “A challenging case of Tapia s syndrome after total thyroidectomy “ by Lldem Seveci, Mehmet Surmeli, and Reyhan Surmeli. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2021;100(55):734s-737s.

- 80 Boga I, Aktas S. Treatment, classification, and review of Tapia syndrome. *J Craniofac Surg.* 2010;21:278-280.
- 81 Lim KJ, Kim MH, Kang MH, Lee HM, Park EY, Kwon KJ, Lee SK, Choi H, Moon HS. Tapia s syndrome following cervical laminoplasty–A case report. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(2):172-174.
- 82 Stelman CR, Buxton W; Sharon JD. Tapia s syndrome (concurrent unilateral recurrent laryngeal and hypoglossal nerve palsy) following left retrosigmoid craniotomy for schwannoma resection. *Cureus* 13(9).e17909: DOI 10.7759/cureus.17909.
- 83 Deveci I, SurmeliM, Surmeli R. A challangin case of Tapia s syndrome after total thyroidectomy. *Ear Nose & Throat J.* doi:10.1177/0145561319841202.
- 84 Streppel M, Bachmann G, Stennert E. Hypoglossal nerve palsy as a complication of transoral intubation for general anesthesia. *Anesthesiology.* 1997;86:1007.
- 85 Gelmers HJ. Tapia s syndrome after thoracotomy. *Arch Otolaryngol.* 1983;109: 622-623.
- 86 Park CK, Lee DC, Park CJ, Hwang JH. Tapia s syndrome after posterior cervical spine surgery under general anesthesia. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;54:423-5. doi 10.3340/jkns.201354.5.423.
- 87 Boisseau N, Rabarijaona H, Grimaud D, Raucoules-Aimé M. Tapia s syndrome following shoulder surgery. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 869-70.
- 88 Rubio-Nazabal E, Marey –Lopez J, Lopez Facal S, Alvarez-Perez P, Martinez-Figueroa A, Rey del Corral P. Isolated bilateral paralysis of the hypoglossal nerve after transoral intubation for general anesthesia. *Anesthesiology.* 2002;96:245-7.
- 89 Christopher K, Arbelaez C, Yodice PC. Bilateral vocal cord dysfunction complicating short term intubation and the utility of heliox. *Respiration.* 2002; 69(4):366-368.
- 90 Cavaliere M, Polimeri P, Toffol DE. After cardiac surgery for aortic aneurysm: a case report and proposal for a rehabilitation protocol. *Glob J Otolaryngol.* 2018; 14(2): 555884.
- 91 Lo Casto A, Spatero R, Purpura P La Bella V. Unilateral laryngeal nad hypoglossal paralysis (Tapia s syndrome) in a patient with an inflammatory pseudotumor of the neck. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115; 1499-1501.
- 92 Silva-Hernández L, Gil Rojo C, González García N, Porta-Etessam J. Síndrome de Tapia tras intubación orotraqueal: a propósito de un caso. *Neurología.* 2018; 10.1016/j.nrl.2018.05.007.
- 93 Johnson T, Moore H. Cranial nerve X and XII paralysis (Tapia s

- syndrome) after an interscalene brachial plexus block for a left shoulder Mumford procedure. *Anesthesiology*.1999; 90:311-2.
- 94 Stewart A, Lindsay WA. Bilateral hypoglossal nerve injury following the use of laryngeal mask airway. *Anaesthesia*. 2002; 57:264-5.
- 95 Hernández Martínez A. Cirugía oftálmica: Consideraciones anestésicas. En *Situaciones Clínicas en Anestesia y en Cuidados Críticos*. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2022. Pág 509-511.
- 96 Edge KR, Nicoll MV. Retrobulbar hemorrhage after 12 500 retrobulbar blocks. *Anesth Analg* 1993; 76(5); 1019-1022.
- 97 Hamilton R. Brain stem anesthesia following retrobulbar blockade. *Anesthesiology*. 1985; 63; 688-690.
- 98 Marquez-González A, Onrubia-Fuertes X, Bellver-Romero J et al. Intracranial diffusion. A complication of retrobulbar anesthesia. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 1997; 44(7);284-286.
- 99 Zahl K, Meltzer MA. Regional anesthesia for intraocular surgery. *Ophthalmol Clin North Am*. 1990: 3(1).
- 100 Johnson RW. Anatomy for ophthalmic anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1995;75;80-87.
- 101 Alhassan MB, Kyari F, Ejerce HOD. Peribulbar versus retrobulbar anaesthesia for cataract surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, issue 3, Art No:CD004083. DOI: 10.1002/14651858.CD004083.pub 2.
- 102 George RB, Hackett J. Bilateral hearing loss following a retrobulbar block. *Can J Anaesth*. 2005; 52(10):1054-1057.
- 103 Tolesa K, Gebreal GW. Brainstem anesthesia after retrobulbar block: A case report and review of the literature. *Ethiop J Health Sci*. 2016;26(6):589-594.
- 104 Waters B, Kroll RR, Muscedere J, Lomax LB, Burjorjee JE. Stepwise rostrocaudal brainstem anesthesia as a complication of local anesthesia: a case report. *A&A case reports*.2017;9;277-279.
- 105 Okuda Y, Matsumoto T, Shinohara M, Kitajima T, Kim P. Sudden unconsciousness during a lesser occipital nerve block in a patient with the occipital bone defect. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18;829-832.
- 106 Wang BC, Bogart DE, Hillman DE, Turndorf H. Subarachnoid injection—a potential complication of retrobulbar block. *Anesthesiology*. 1989;71(6):845-847.
- 107 Riad W, Akbar F. Ophthalmic regional blockade complication rate; a single center audit of 33,363 ophthalmic operations. *Journal of Clinical Anesthesia*.2012;24(3):193-195.
- 108 Lee LA, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Domino KB.

- Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American Society of Anesthesiologists closed claims analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2008; 33(5):416-422.
- 109 Palte HD, Hoa DP, Canseco AP. Surdity in the OR: An unusual case of brainstem anesthesia. *Case Reports in Anesthesiology*. 2017. Article ID 4645381. <https://doi.org/10.1155/2017/4645381>. consultado marzo 2021.
- 110 Avellanosa J, Vera J, Morillas P, Gredilla E, Gilsanz F. Síndrome de Horner y bloqueo del plexo braquial ipsilateral en un caso de analgesia epidural para el trabajo de parto. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006; 13(7): 481-494.
- 111 Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. 3rd ed. Philadelphia FA. Davis. 1980.
- 112 Nelson JR. El paciente comatoso. En *Tratamiento Médico de Urgencias*. Sharpe JC, Marx FW. Toray Ediciones. Barcelona. 1972. pág. 1-22.
- 113 Eger II E I, Saidman L J. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology*. 1965;26:61-5:1965.
- 114 Fitch W, McDowall D G. Hazards of anesthesia in patients with intracranial space-occupying lesions. *International Anesthesiology Clinics*. 1969;7:639-662.
- 115 Leunda G, Cabezudo JM, Areitio E, Vaquero J, Gilsanz F. Subdural tension pneumocephalus after posterior fossa operation. Is the inverted bottle phenomenon the only causative factor?. *Surgical Neurology*. 1981;15:303-305.
- 116 Leunda G, Cabezudo JM, Areitio E, Vaquero J, Gilsanz F. Subdural tension pneumocephalus after posterior fossa operation. Is the inverted bottle phenomenon the only causative factor?. En *The Year Book of Neurology and Neurosurgery*. Editors RR de Jong, RD Currier; Suger O. Year Book Medical Publishers. Chicago, London, 1983, pág 248-251.
- 117 Gilsanz F, Reig E, Escarpa A, Muñoz I, Avello F. Algunos aspectos de nuestra sistemática ventilatoria y de monitorización en el enfermo sentado. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1979;26:555-561.
- 118 Gilsanz F. Posición sentada. Una fuente de conocimientos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1985; 32:332-335.
- 119 Gilsanz F. Complicaciones neurológicas perioperatorias. *Actualizaciones en Anestesiología y Reanimación*. 1997;7:164-172.
- 120 Gilsanz F, Castrillo C, Martínez Chacón JL. Conceptos básicos de anes-

- tesia y reanimación en neurocirugía. En Vaquero J. Neurología Qurúrgica. 2 Edición. Eurobook S.L. 1995. Pág. 428-441.
- 121 Friedman GA, Norfleet EA, Bedford RF. Discontinuance of nitrous oxide does not prevent tension pneumocephalus. *Anesthesia and Analgesia*. 1981;60:57-58.
- 122 Miller CF, Furman WR. Symptomatic pneumocephalus after translabyrinthine acoustic neuroma excision and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1983;58:281-283.
- 123 Pandit UA, Mudge BJ, Keller TS, Samra SK, Kilaru P, Pandit SK, Cohen PJ. Pneumocephalus after posterior fossa exploration in the sitting position. *Anaesthesia*. 1982;37:996-1001.
- 124 Saidman LJ, Eger II EI. Changes in cerebrospinal fluid pressure during pneumoencephalography under nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1965;26:67-72.
- 125 Thiagarajah S, Frost EAM, Singh T, Shulman K. Cardiac arrest associated with tension pneumocephalus. *Anesthesiology*. 1982;56:73-75.
- 126 Gilsanz F, Pajuelo A, García del Valle S, Planas A, Martínez R. Hemodynamic alterations after elective supratentorial craniotomy. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 1988;32:147-151.
- 127 Herreras Gutierrez JL, Gilsanz Rodríguez F. Pneumocephalus as a cause of a decrease in the bispectral index. *Revista Española de Anestesiología Reanimación*. 2014;6(1):43-46.
- 128 Mazeraud A, Pascal Q, Verdonk F, Heming N, Chrétien F, Sharshar T. Neuroanatomy and physiology of brain dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med*. 2016; 37(2):333-45.
- 129 Sharshar T, Gray F, Poron F, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit Care Med*. 2002; 30(10): 2371-5.
- 130 Chuang Y-C, Tsai J-L, Chang AYW, Chan JYH, Liou C-W, Chan SHH. Dysfunction of the mitochondrial respiratory chain in the rostral ventrolateral medulla during experimental endotoxemia in the rat. *J Biomed Sci*. 2002; 9(6 Pt1):542-8.
- 131 O'keefe ST, Chonchubhair AN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth*. 1994;73:673-687.
- 132 Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, et al. Long term postoperative dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet*. 1998;351:857-861.
- 133 Castilla del Pino C. El delirio un error necesario. Ediciones Nobel. Oviedo. 1998.

- 134 López Zanon A. *Psicopatología fenomenológica*. Edipo S.A. Madrid 1996.
- 135 Drews T, Frank M, Radtke FM et al. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorders in the elderly patient; a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:147-151.
- 136 Aldecoa C, Betelli G, Billota F, Sanders RD, Audisio R et al. European Society of Anaesthesiology evidence based and consensus guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192-214.
- 137 Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in long COVID: A hypothesis. *ACS Chemical Neuroscience*. 2021;12:573-580.
- 138 Bocci T, Bulfamante G, Campiglio L, Cappola S, Falleni M, Chiumello D, Priori A. Brainstem clinical and neurophysiological involvement in COVID-19. *Journal of Neurology*. 2021;268:3598-3600.
- 139 Needham EJ, Chou S H-Y, Coles AJ, Menon DK. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care*. 2020. doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4.
- 140 Racca F, Vianello A, Mongini T, Ruggeri P, Versaci A, Luca Vita G, Vita G. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. *Neurological Sciences*. 2020;41:497-508.
- 141 Shemie SD, Hornby L, Baker A et al. The international guidelines for determination of death phase I participants, in collaboration with the World Health Organization. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med*. 2014; 40; 788-797.
- 142 Gilsanz F, Guasch E, Burgos R, Rodríguez Montes JA. Reflexiones sobre la muerte. La muerte encefálica. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*. 2021; 6(1): 53-88.
- 143 Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. *Rev Neurol*. 1959; 101(1); 3-15.
- 144 Mollaret P, Bertrand I, Molaret H. Coma dépassé et nécroses nerveuses centrales. *Massives. Rev Neurol (Paris)*. 1959;101;116-139.
- 145 Wertheimer P, Jouvét M, Descotes J. A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans les comas avec arrêt respiratoire traités par la respiration artificielle. *Presse Médicale*. 1959; 67:87-88.
- 146 Campan L. De la reanimation à la mort cérébrale. *Agressologie*. 1981;22:89-100.
- 147 Beecher HK, Adams RD, Burger AD et al. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*. 1968;205:337-340.

- 148 Greer DM. Determination of brain death. *N Engl J Med.* 2021;385:2554-2561.
- 149 Mohandas A, Chou SN. Brain death- a clinical and pathological study. *J Neurosug.* 1971;35:211-218.
- 150 Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School. A definition of irreversible coma. *JAMA.*1968;205:85-88:1968.
- 151 President s Commission for the study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Definition of Death: Medical, Legal and Ethical issues in the determination of death. Washington DC. US Government Printing Office. 1981
- 152 Powner DJ. The diagnosis of brain death in the adult patient. *J Intensive Care Med.*1996;2:181.
- 153 Powner DJ, DeJoya GD, Darby JM. Muerte cerebral: definición, determinación y efectos fisiológicos en los órganos del donante. En *Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.* Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik AKE, Holbrook PR. 4ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2002. Pág. 1867-1872.
- 154 Pérez Moreda V. Las crisis de mortalidad en la España interior (siglos XVI –XIX). Siglo XXI. Madrid. 1980.
- 155 Segura Benedicto A. Análisis epidemiológico de la mortalidad. *Confluencias.* 1987;1(1):7-10.
- 156 Marco Igual M. La injusticia de un olvido. El mundo de Marcelino Pascua (1897-1977), médico y político. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid. 2018.
- 157 Escalante Cobo JL, Escudero Augusto D. Muerte encefálica: Criterios diagnósticos. En Ruza F. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos.* Tercera Edición. Ediciones Norma-Capitel. 2003. Pág. 2069-2080.
- 158 Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, Sanmartín A, Pérez Bustamante M, de Gea J, Martín M et al. *Anaesthesia.* 2015;70(10):1130-1139.
- 159 Sayan HE. Retrospective analysis of the apnea test in determining brain death. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(3):405-411.
- 160 Wong J, Tan HL, Suan Goh JP. Management of the brain dead organ donor. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2017;13:6-12.
- 161 Burgos Revilla. El trasplante renal: Una visión desde el humanismo y la innovación tecnológica. Discurso de recepción pública. Instituto de España. Real Academia de Medicina. 2021.
- 162 Varelas PN, Brady P, Rehman M et al. Primary posterior fossa lesions and preserved supratentorial cerebral blood flow: implications for brain death determination. *Neurocrit Care.* 2017;27:407-414.

- 163 Walker AE. Cerebral Death. 3rd Edition. Urban & Schwarzenberg. Baltimore-Munich. 1985.
- 164 Eelco F, Wijdicks M. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med.* 2001; 344(16): 1215-1221.
- 165 Palmer S, Bader MK. Brain tissue oxygenation in brain death. *Neurocrit Care.* 2005;2(11):17-22.
- 166 Flower WM Jr, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J.* 2000;93(4):346-370.
- 167 Keitel S. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th ed. Strasbourg. France. Council of Europe. 2018.
- 168 Montero Benzo R, Vicente Guillen R. Tratado de Trasplantes de Órganos. Arán Publicaciones Médicas. Madrid. 2006.
- 169 Pallis C. Further thoughts on brainstem death. *Anaesth Intensive Care.* 1987;23:20.
- 170 Pallis C. Reappraising death. *British Medical Journal.* 1982;285:1409-112.
- 171 Pallis C. From brain death to brain stem death. *British Medical Journal.* 1982; 285:1487-1490.
- 172 Pallis C. Diagnosis of brain stem death. *British Medical Journal.* 1982; 285:1558-1560.
- 173 Pallis C. Diagnosis of brain death. II *British Medical Journal.* 1982; 285:1641-1644.
- 174 Pallis C. Pitfalls and safeguards. *British Medical Journal.* 1982; 285:1720-1722.
- 175 Pallis C. The declaration of death. *British Medical Journal.* 1983; 286: 39.
- 176 Pallis C. Prognostic significance of a dead brain stem. *British Medical Journal.* 1983;286:123-124.
- 177 Pallis C. The position in the USA and elsewhere. *British Medical Journal.* 1983; 286:209-210.
- 178 Pallis C. The arguments about the EEG. *British Medical Journal.* 1983;286:284-287.
- 179 Sherrington A, Smith M. International perspectives in the diagnosis of brain death in adults. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2012; 2:48-52.
- 180 Cowan R, Miles B. Brain Stem Death. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2021; 22:8;471-474.
- 181 Lewis A, Kirschen MP. Death/Death by neurologic criteria determination. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2021; 27(5, Neurocritical Care): 1444-1464.

- 182 Garcia de Sola R, Gilsanz F, de la Serna JL, Álvarez Cienfuegos J. Situación de muerte cerebral y donación de órganos para trasplantes. *Clínica Cardiovascular*. 1985; 3; 3-5.
- 183 Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the UK. Diagnosis of Death. *British Medical Journal*. 1976; 273:1187-1188.
- 184 Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the UK. Diagnosis of Death. *British Medical Journal*. 1979; 278;332.
- 185 Academy of Medical Royal Colleges. A code of practice for the Diagnosis and Confirmation Death. 2008. Available:http://aomrc.org.uk/wp-content/uploads/2016/64/Code_Practice_Confirmation_Brain_Death_1008_4.pdf.
- 186 Pallis C. ABC of Brain Death. British Medical Journal Publications. London. 1983.
- 187 Payne JP. Apnoeic oxygenation in anaesthetised man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1962;6;:129.
- 188 Willatts SM, Walters FJM, Anaesthesia and Intensive Care of the Neurosurgical Patient. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1985. Pág 300-303.
- 189 Wijdicks EF, Rabinstein AA, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology*. 2008; 71:1240-1244.
- 190 Betit P. Technical advances in the field of ECMO. *Respir Care*. 2018; 63: 1162-1173.
- 191 Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J*. 2017;63:456-463.
- 192 Migdady I, Stephens RS, Price C, Geocadin RG, Whitman G, Cho SM. The use of apnea test and brain death determination in patients on extracorporeal membrane oxygenation a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;21:S0022-5223.
- 193 Madden M, Andrews P, Rector R, Menaker J, Habashi N. Carbogen for apnea testing during the brain death declaration process in subjects on extracorporeal membrane oxygenation. *Respir Care*. 2020;65:75-81.
- 194 Lingling Xu, Liang Y, Liao Y, Rong J, Xu G, Tang W. The challenges of apnea tests in the determination of brain death in child on extracorporeal membrane oxygenation. *Front Pediatr*. 8:358.doi:10.3389/fped.2020.00358.
- 195 Beam WB, Scott PD, Wijdicks EF. The physiology of the apnea test for brain death determination in ECMO: arguments for blending carbon dioxide. *Neurocrit. Care*. 2019; 31(3):567-572.

- 196 Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Schears GJ, Wijdicks EF. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1543-1549.
- 197 Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):778-75.
- 198 Lorusso R, Barili F, Mauro MD, Gelsomino S, Praise O, Rycus PT, et al. Inhospital neurologic complications in adult patients undergoing venoarterial extracorporeal life support organization registry. *Crit Care Med*. 2016;44(10:e964-972.
- 199 Lie SA, Hwang NC. Challenges of brain death and apnea testing in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation-A review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33(8):2266-2272.
- 200 Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, Confalonieri A, Iorio R, Maggioni E et al. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(1):72-81.
- 201 Saleh A, Danckers M, Grewal J, Urbina J, Ramirez J. Brain death determination on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenator (VA-ECMO). *Chest*. 2019;156(4 suppl):A122-A123.
- 202 Ribeiro Sady ER, Junqueira L, Cordeiro Vega V, Soriano S, Rojas O. Apnea test for death diagnosis in adults on extracorporeal membrane oxygenation a review. *Rev Braz Ter Intensiva*. 2020;32(2):312-31.
- 203 Earnest MP, Beresford HR, McIntyre HB. Testing for apnea in suspected brain death; methods used by 129 clinicians. *Neurology*. 1986;36(4):542-544.
- 204 Heran MK, Heran NS, Sheime SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):409-419.
- 205 Roberts DJ, MacCulloch KA, Versnick EJ, Hall RI. Should ancillary brain blood flow analyses play a larger role in the neurological determination of death?. *Can J Anaesth*. 2010;57(10):927-935.
- 206 Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. American Academy of Neurology. Evidence –based guideline update:determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;74(23):1911-1918.
- 207 Moya Sánchez J, Royo-Villanova Raparaz M, Andreu Ruiz A, Ros Argente del Castillo T, Sánchez Cámara S, de Gea García JH, Andreu Soler E, Pérez Martínez D, Olmo Sánchez MP, Llamas Lázaro C, Reyes Mariés RH, Jara Rubio R. Minigammacámara portátil para el diagnóstico de muerte encefálica. *Med Intensiva*. 2020;4(1):1-8.

- 208 AAAS. Project 2061: Science for all Americans. American Association
for the Advancement of Science. Washington D.C. 1989.
- 209 Rodriguez Montes JA. La decadencia del arte clínico y auge de la
medicina *high tech*. An RANM. 2020;137(01):44-53.
- 210 de Freitas GR, André C. Sensitivity of transcranial Doppler for confir-
ming brain death: a prospective study of 270 patients. Acta Neurol
Scand. 2006;113(6):426-432.
- 211 Wijdicks EF, Brain death worldwide; accepted fact but not global con-
sensus in diagnostic criteria. Neurology. 2002;58(1):20-25.
- 212 Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, Smith M. Variability in
brain death determination in Europe: looking for a solution. Neurocrit
Care. 2014;21(3):376-382.
- 213 Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain death. Surg Clin North Am. 2017;
97(6):1255-1273.
- 214 Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: the role
of ancillary tests in the neurological determination of death. Can J
Anaesth. 2006;53(6):620-627.
- 215 Shappell CN, Frank JL, Husari K, Sanchez M, Goldenberg F, Ardel A.
Practice variability in brain death determination, a call to action.
Neurology. 2013;81(23):2009-2014.
- 216 Hoffmann O, Masuhr F. The use of observational periods or ancillary
tests in the determination of brain death in Germany. Eur Neurol.
2015;74(1-2):11-17.
- 217 Lustbader D, O Hara D, Wijdicks EF, MacLean L, Tajik W, Ying A et
al. Second brain death examination may negatively affect organ dona-
tion. Neurology. 2011; 76(2):119-124.
- 218 Wahlster S, Wijdicks EFM, Patel PV, Greer DM, Hemphill JC, Carone
M, Mateen FJ. Brain death declaration. Practices and perceptions
worldwide. Neurology. 2015;84:1870-1879.
- 219 Greer DM, Wang HH, Robinson JD, Varelas PN, Henderson GV,
Wijdicks EFM. Variability of brain death policies in the United States.
JAMA Neurol. 2016;73:213-8.
- 220 Chatrian GE. Electrophysiologic evaluation of brain death. A critical
appraisal. En Aminoff MJ editor. Electrodiagnosis in clinical neuro-
logy. New York: Churchill Livingstone. 1980. Pág. 527-577.
- 221 American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 3. Minimum
technical standards for EEG recording in suspected cerebral death.
2006.
- 222 Sociedad Española de Neurofisiología. Diagnóstico neurofisiológico
de muerte cerebral en la donación de órganos. Madrid. Saned. 1986.

- 223 Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS et al. Evidence based guideline update: determining brain death in adults. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74:1911-1918.
- 224 Goldie WD, Chiappa KH, Young RR, Brookes B. Brainstem auditory and short latency somatosensory evoked potentials in brain death. *Neurology*. 1981; 31:248.
- 225 Wu CC, Lin CS, Mok MS. Bispectral index monitoring during hypoglycemia coma. *J Clin Anesth*. 2002;14(4):305-6.
- 226 Kluger MT. The bispectral index during anaphylactic circulatory arrest. *Anaesth Intens Care*. 2001;29:544-7.
- 227 England MR. The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology*. 1999;91:1947.
- 228 Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer P, Langeron O, Coriat P, Riou B. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. *Intensive Care Medicine*. 2002;28:419-425.
- 229 Escudero D, Otero J, Muñoz G, Gonzalo JA, Calleja C, González A, Martínez A, Parra D, Yano R, Taboada F. The bispectral index scale: Its use in the detection of brain death. *Transplantation Proceedings*. 2005;37:3661-3663.
- 230 Misis M, Gener Raxach J, Pérez Molto H, Martínez Vega S, Sánchez Rico P. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. *Transplantation Proceedings*. 2008;40:1279-1281.
- 231 Okuyaz C, Birbicer H, Doruk N. Bispectral index monitoring in confirmation of brain death in children. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(9):799-801.
- 232 Smith MMJ, Andrzejowski JC. Decrease in bispectral index preceding signs of impending brain death in traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(3); 268-269.
- 233 Guerrero JL, Matute E, Alsina E, Del Blanco B, Gilsanz F. Responses entropy changes after noxious stimulus. *J Clin Monit Comput*. 2012;26:171-175.
- 234 Guerrero JL, Matute E, Alsina E, Del Blanco B, Gilsanz F. Monitoring of sedation during neuroaxial blockade. *J Anesth Clin Res*. 2013; 4:4-6.
- 235 Tapia B, Alsina E, Matute E, Blanc G, Rores R, Gilsanz F. Hypnosis evaluation during induction and recovery: entropy analysis versus BIS. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(30):24.
- 236 Andrew TA. Depth of anaesthesia monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2006;24(4):793-822.

- 237 Eger E I II, Sonner JM. How likely is awareness during anesthesia?. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1544.
- 238 Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(3):229-231.
- 239 Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9423):1757-1763.
- 240 Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet.* 2000;355(9205):707-711.
- 241 Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampill IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domingo KB. The incidence of awareness during anesthesia: a multi-centre United States study. *Anesth Analg.* 2004;99(3):833-839.
- 242 Malviya S, Galinkin JL, Bannister CF, Burke C, Zuk J, Popenhagen M, Brown S, Voepel-Lewis P. The incidence of intraoperative awareness in children: childhood awareness and recall evaluation. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1421-1427.
- 243 Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge AC et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1097-1108.
- 244 Avidan MS, Palanca BJ, Glick D et al. Protocol for the BAG-RECALL clinical trial: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to determine whether a bispectral index-guided protocol is superior to an anesthesia gas-guided protocol in reducing intraoperative awareness with explicit recall in high risk surgical patients. *BMC Anesthesiol.* 2009; 9:8.
- 245 Avidan MS, Jacobson E, Glick D, Burside BA, Zhang L, Villafranca A et al. Prevention of intraoperative Awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med.* 2011; 365(7): 591-600.
- 246 Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of depth of anesthesia, quo vadis?. *Anesthesiology.* 2002;96(4):784-787.
- 247 American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologist task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology.* 2006;104(4):847-864.
- 248 Gilsanz F. Grupo de Trabajo Despertar Intraoperatorio. Sociedad Madrid Centro de Anestesiología y Reanimación. *Ergón.* Madrid. 2006.
- 249 Smith D, Andrzejowski J, Smith A. A certainty and uncertainty: NICE

- guidance on depth on anaesthesia monitoring. *Anaesthesia*. 2013;68(10):1000-1005.
- 250 Puente Barbas JA. Estudio comparativo de la concordancia entre los registros BIS obtenidos en la posición frontal y en la posición nasal infraorbitaria. Tesis Doctoral. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. 2018.
- 251 Puente Barbas JA, Navarro Suay R, Gutiérrez Ortega C, Gilsanz F. Empleo del índice biespectral para monitorización de la hipnosis en sedación durante anestesia regional, experiencia en tres pacientes militares. *Sanidad Militar*. 2016;72(3):193-196:2016.
- 252 Puente Barbas A, Navarro Suay R, Gutiérrez Ortega C, Gilsanz Rodríguez F. Comparative study of concordance between BIS recordings obtained from the standard frontal and infra-orbital sensor position. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:1-4.
- 253 Zhu L, Cui G, Cao J, Cichocki A, Zhang J, Zhou C. A hybrid system for distinguishing between brain death and coma using diverse EEG features. *Sensors*. 2019;19:1342. doi:10.3390/s1906342.
- 254 Piantino JA, Lin A, Crowder D, Williams CN, Perez-Alday E, Tereshchenko LG, Newgard C. Early heart rate variability and electroencephalographic abnormalities in acutely brain-injured children who progress to brain death. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(1):38-46.
- 255 Ni L, Cao J, Wang R. Analyzing EEG of quasi-brain-death based on dynamic sample entropy measures. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:618743. doi: 10.155/2013/618743.
- 256 Zeiler FA, Ercole A, Placek MM, Hutchinson PJ, Stocchetti N, Czosnyka M, Smielewskis P, CENTER-TBI High Resolution ICU. Association between physiological signal complexity and outcomes in moderate and severe traumatic brain injury: A CENTER-TBI exploratory analysis of multi-scale entropy. *J Neurotrauma*. 2021;38(2): 272-282.
- 257 Wennervirta J, Salmi T, Hynynen M, Yli-Hankala A, Koivusalo AM, Van Gils M, Poyhia R, Vakkuri A. Entropy is more resistant to artifacts than bispectral index index in brain dead organ donors. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):133-6.
- 258 Garret MP, Williamson RW, Bohl MA, Bird CR, Theodore N. Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. *J Neurosurg*. 2018;128(2):639-644.
- 259 Kramer AH, Roberts DJ. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2014;21(3):539-550.
- 260 Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, Buss CH, Howatson A, Pace NL.

- Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3):CD 009694.
- 261 Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell D, Reutern GM, Shiogai T et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1998;159:145-150.
- 262 Segura T, Calleja S, Irimia P, Tembl JL. Spanish Society of Neurosonology. Recommendations for the use of transcranial Doppler ultrasonography to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support for brain death. *Rev Neurosci.* 2009; 20(3-4):251-259.
- 263 Lampl Y, Gilad R, Eschel Y, et al. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach. *Arch. Neurol.* 2002;59(1):58-60.
- 264 Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1937-1944.
- 265 José Manuel Caballero Bonald. *Campo de Agramante. Narrativas Hispánicas.* Editorial Anagrama. Barcelona. 1992. Pág. 233.
- 266 Goodman JM, Heck LL, Moore BD. Confirmation of brain death with portable isotope angiography: A review of 204 consecutive cases. *Neurosurgery.* 1985;16:492-497.
- 267 European Council Directive 2013/59. Euratom on basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *OJ of the ER.*L13;57;1-73.
- 268 Wang HH, Varelas PN, Henderson GV, Wijdicks EFM, Greer DM. Improving uniformity in brain death determination policies over time. *Neurology.* 2017;88:562-568.
- 269 González de la Riva AD, Vallejo JA, Robles JC, Infante de la Torre JR, Acosta F, et al. Medicina Nuclear y diagnóstico de muerte encefálica: angio gammagrafía cerebral con Tc99m-HMPAO Sensibilidad y especificidad diagnóstica. *Med Intensiva.* 2000; 24:143-150.
- 270 Díaz-Regañón G, Miñambres E, Holanda M, González Herrera S, López Espadas F, Garrido Díaz C. Usefulness of venous oxygen saturation in the jugular bulb for the diagnosis of brain death: report of 118 patients. *Intensive Care Medicine.* 2002; 28:1724-1728.

- 271 Cruz J, Miner ME, Allen SJ et al. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: Assessment of cerebral hemodynamic reserve. *Neurosurgery*. 1991; 29:743-749.
- 272 Alvarez J, Gilsanz F, Lora Tamayo JI, Martínez R, Avello F. Contenido de oxígeno en la vena yugular interna en pacientes con muerte cerebral. *Prensa Médica Argentina*. 1983;70:316-318.
- 273 Whar JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10:406-416.
- 274 Madsen PI, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol*. 1999; 58:541-560.
- 275 Schwarz G, Litscher G. Transcranial cerebral oximetry, transcranial Doppler sonography, and heart rate variability: useful neuromonitoring tools in anaesthesia and intensive care?. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:543-546.
- 276 Smith DS, Persily E. New methods to monitor cerebral function. En Cl Lake, PG Barash, RJ Sperry. *Advances in Anesthesia*. Vol 11. Mosby. 1994. Pág. 317-362.
- 277 Kytta J, Ohman J, Tanskanen P, Randell T. Extracranial contribution to cerebral oximetry in brain dead patients: A report of six cases. *Journal of Neurosurgical Anesthesia*. 1999;11(4):252-254.
- 278 Muellner T, Schramm W, Kwasny O, Vecsel V. Patients with increased intracranial pressure cannot be monitored using near infrared spectroscopy. *British Journal of Anaesthesia*. 1998;12(2):136-139.
- 279 Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R. Cerebral oximetry in dead subjects. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 1996;8(3):189-193.
- 280 Gomersall CD, Joynt G M, Gin T, Freebairn RC, Stewart LET. Failure of the INVOS 3100 cerebral oximeter to detect complete absence of cerebral blood flow. *Critical Care Medicine*. 1997;25(7):1252-1254.
- 281 Rapenne T, Moreau D, Lefant F et al. Could heart rate variability predict outcome in patients with severe head injury? A Pilot study. *J Neurosug Anaesthesiol*. 2001;13(3):260-268.
- 282 Biswas AK, Summerauer JF. Heart rate variability and brain death. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004;16(1):62.
- 283 Bailard C, Vivien B, Manseir P et al. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med*. 2002;30(2):306-310.
- 284 Biswas Ak, Scott WA, Sommerauer JF et al. Heart rate variability after

- acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med.* 2000; 28(12):3907-3912.
- 285 Rapenne T, Moreau D, Lenfant F et al. Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death?. *Anesth Analg.* 2000;91(2):329-336.
- 286 Freitas J, Puig J, Rocha A et al. Heart rate variability in brain death. *Clin Auton Res.* 1996; 6(3):141-146.
- 287 Nakgawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M. Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society, Clinical report –guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics.* 128(3);e720-e740:2011.
- 288 Kirschen MP; Francoeur C, Murphy M, Traynor D, Zhang B et al. Epidemiology of brain death in pediatric intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(5):469-476.
- 289 Mathur M, Ashwal S. Pediatric brain death determination. *Semin Neurol.* 2015; 35(2):116-124.
- 290 American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children Report of special Task Force: guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics.* 1987;80(2):298-300.
- 291 Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis Newby M, Troug RD. Epidemiology of death in the PICU at five US teaching hospitals. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2101-210.
- 292 Meert KL, Keele L, Morrison W et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. End of life practices among tertiary care PICUs in the United States a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(7):e231-e238.
- 293 Staworn D, Lewison L, Marks J, Turner G, Levin D. Brain death in pediatric intensive care unit patients: incidence, primary diagnosis and the clinical occurrence of Turner's trial. *Crit Care Med.* 1994;22(8):1301-1305.
- 294 Ausmus AM, Simpson PM, Zhang L, Petersen TL. A needs assessment of brain death education in pediatric critical care medicine fellowships. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(7):643-648.
- 295 Trowbridge A, Walter JK, McConathey E, Morrison W, Feudtner C. Modes of death within a children's hospital. *Pediatrics.* 2017.142(4);e20174182. doi:10.1542/peds. 2017-4182.
- 296 Sands R, Manning JC, Vyas H, Rashid A. Characteristics of deaths in

- paediatrics intensive care: a 10 year study. *Nurs Crit Care*. 2009;14(5):235-240.
- 297 Llamas Velasco S, Pérez Ordoño L. Alteración del nivel de conciencia. Coma. En *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*. Séptima edición. Hospital Universitario 12 de Octubre. 2012.
- 298 Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG et al. Unresponsive wakefulness syndrome a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:68.
- 299 Naccache L. Reply reponse to: Minimally conscious state or cortically mediated state?. *Brain J Neurol*. 2018;141(4):e27.
- 300 Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI et al. The minimally conscious state definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3): 349-353.
- 301 Corazzol M, Lio G, Lefevre A, Deiana G, Tell L, André Obadia N et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr Biol CB*. 2017;27(18):R994-6.
- 302 Halan T, Ortiz J, Reddy D, Altamini A, Ajibowo AO, Fabara SP. Locked-in syndrome: A systematic review of long-term management and prognosis. *Cureus*. 13(7):e16727;2021. DOI 10.7759/cureus.16727.
- 303 Raibagkar P, Chavali RV, Kaplan TB, Kim JA, Nitka MV, Chou SH, Edlow BL. Reverse locked-in syndrome. *Neurocrit Care*. 2017;27:108-14.
- 394 Patterson JR, Grabois M. Locked-in syndrome: a review of 139 cases. *Stroke*. 1986;17:758-64.
- 305 Bruno MA, Schnakers C, Damas F et al. Locked-in syndrome in children: report of five cases and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2009;41:237-46.
- 306 Johnson TM, Romero CS, Smith AT. Locked-in syndrome responding to thrombolytic therapy. *Am J Emerg Med*. 2018;36:1928.e5-7.DOI 10.1016/j.ajem. 2018.07.003
- 307 McNair K, Lutjen M, Langhamer K, Nieves J, Hreha K. Comprehensive, technology-based, team approach for a patient with locked-in syndrome: a case report of improved function & quality of life. *Assist Technol*. 2019;31:53-8.
- 308 Semeniuk GB. Hikikomori y síndrome de cautiverio. *Medicina (Buenos Aires)* 2012;81:279-281.
- 309 Bauer G, Gerstenbrand F, Rumpl E. Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol* 1979;221:77-91.
- 310 Nicolas-Alonso LF, Gomez-Gil J. Brain computer interfaces. a review. *Sensors (Basel)* 2012;12:1211-79.

- 311 Smith E, Delargy M. Locked-in syndrome. *BJM*. 2005; 330: 406-409.
- 312 Gilsanz F, Manrique J, Martinez R, Alvarez Escudero J, Lora Tamayo JI, Vaquero J. Síndrome de cautiverio en el postoperatorio de cirugía infratentorial. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1984;31:205-207.
- 313 Collado-Vazquez S, Carillo JM. El síndrome de cautiverio en la literatura, el cine y la televisión. *Rev Neurol*. 2012; 54:564-70.
- 314 Dumas A. *El conde de Montecristo*. Barcelona. Mondadori. 2004.
- 315 Zola E. *Thèrèse Raquin*. Barcelona. Alba. 2002.
- 316 Bauby JD. *La Escafandra y la Mariposa*. Planeta. Barcelona. 2007.
- 317 Carballo JC. *El síndrome de cautiverio en zapatillas*. Rico Adrados. Burgos. 2005.
- 318 Carballo JC. *Verbos*. Rico Adrados. Burgos. 2007.
- 319 Wang Y, Jung TP. A collaborative brain-computer interface for improving human performance. *Plos One* 6:1-11; 2011.
- 320 Romero Casabona CM. La persona entre la biotecnología, la bioética y el derecho. El paradigma de los trasplantes de órganos. Primer Premio Internacional sobre la Ciencia del Hombre. Fundación Letamendi-Forns. *Folia Humanistica*. 1986; XXIV(276); 3-37.
- 321 Manara A, Varelas P, Wijdicks E F. Brain death in patients with isolated brainstem lesions. A case against controversy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(2):171-173.
- 322 Kirschen MP, Lewis A, Rubin M, Kurtz P, Greer DM. New perspectives on brain death. *Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):255-262.
- 323 Souter M, Van NG. Ethical controversies at end of life after traumatic brain injury: defining death and organ donation. *Crit Care Med*. 2010; 38:S502-9.
- 324 Martínez Lage JM, Barraquer Bordas L. Diagnóstico de la muerte. Criterios neurológicos: Libro Centenario de la Neurología Española. Barcelona. Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 1983. Pág. 985-993.
- 325 Escudero D. Diagnóstico clínico de muerte encefálica. Prerequisitos y exploración neurológica. *Med Intensiva*. 2000;24:106-115.
- 326 Wijdicks EF. Determining brain death in adults. *Neurology*. 1995;45:1003-1011.
- 327 Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*. 2001;344:1215-1221.
- 328 Escudero D, Matesanz R, Soratti CA, Flores JL, Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante. Muerte Encefálica en Iberoamerica. *Med Intensiva*. 2009; 33:415-423.

- 328 Studd C. The injured brain. En Introduction to Intensive Care. Editor Dennis Potter. Págs 417-419. Farrand Press London 1991.
- 329 Webb AC, Samuels OB. Reversible brain death after cardiopulmonary arrest and induced hypothermia. *Crit Care Medicine*. 2011;39:1538-1542.
- 330 Chambade E, Nguyen M, Bernard A, Nadji A, Bouhemad B. Adherence to the law in brain death diagnosis: a national survey. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2018.02.009>.
- 331 Charpentier J. Diagnosis of brain death, back to medical diagnosis. Editorial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38:117-118.
- 332 Report of the medical consultants on the diagnosis of death. *Journal of the American Medical Association*. 1981;246:2185-6:1981.
- 333 Jacobs LM, Sincalir A, Beiser A, D`Agostino BR. Prehospital Advanced Life Support: Benefits in Trauma. *Canadian Journal of Prehospital Medicine*. 1986;1,2;20-36.
- 334 Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria. The World Brain Death Project. *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.11586.
- 335 Hoffenberg R, Lock M, Tilney N et al. Should organs from patients in permanent vegetative state be used for transplantation? *Lancet*. 1997; 350:1320.
- 336 Gilder SS. Twenty-second World Medical Assembly. *Br Med J*. 1968; 3: 493-494.
- 337 Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, et al. International guideline development for the development for the determination of death. *Intensive Care Med*. 2014; 40:788-797.
- 338 Chua HC, Kwek TK, Morihara H, Gao D, Brain death: the perspective. *Semin Neurol*. 2015;35:152-161.
- 339 Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, Kumpfbeck A, Liebman J, Shemie SD, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*. 2020. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009888>.
- 340 Lewis A, Liebman J, Bakkar A, Kreiger-Benson E, Kumpfbeck a, Shemie SD, Sung G, Torrance S, Greer D. Determination of brain death /death by neurologic criteria in countries in Asia and the Pacific. *J Clin Neurol*. 2020; 16(3):480-490.
- 341 Truog RD, Paquette ET, Tasker RC. Understanding Brain Death. *JAMA*. 2020; 323(21):2139-2140.

- 342 Ríos A, López Navas A, Flores Medina J, Sánchez A, Ayala MA, Garrido G, Sebastián MJ, Martínez-Alarcón L, Ramis G, Hernández AM, Ramírez P, Parrilla P. Knowledge of the concept of brain death: Is this an obstacle in the acceptance of donation and transplantation of organs among bolivian population residing in Spain?. *Transplant Proc.* 2018; 50(8): 2257-2259.
- 343 Ríos A, López Navas A, Ayala MA, Garrido G, Sebastián MJ, Carrillo J, Sánchez A, Flores-Median J, Ruiz-Manzanera J, Hernández AM, Ramírez P, Parrilla P. Knowledge of brain death concept in dominican immigrants in Spain and Florida. *Transplant Proc.* 2019; 51(2): 258-260:2019.
- 344 Ríos A, Carrillo J, López Navas AI, Ayala-García MA, Sánchez A, Hernández AM, Ramírez P, Parrilla P. Knowledge of brain death among the nigerian residents in Spain. *Transplant Proc.* 2019; 51(2): 277-279.
- 345 Ríos A, López Navas AI, Martínez Alarcón L, Garrido G, Ayala García MA, Ramírez P, Hernández AM, Parrilla P. Knowledge of the concept of brain death among the latin-american population residing in Spain. *Exp Clin Transplant.* 2018; 16(4): 473-480.
- 346 Ríos A, López Navas AI, Sánchez A, Martínez Alarcón L, Garrido G, Sebastián MJ, Ramis G, Abdo- Puza A, Hernández A, Ramírez P, Parrilla P. Knowledge of the brain death concept among the population of Habana, Cuba. *Transplant Proc.* 2018; 50(2): 323-325.
- 347 Ríos A, López Navas AI, Flores Medina J, Martínez Alarcón L, Ayala García MA, Carrillo J, Sánchez A, Ramis G, Parrilla P, Ramirez P. Ecuadorian population residing in Spain and their knowledge of brain death concept. *Transplant Proc.* 2020; 52(2): 432-434.
- 348 Ríos A, Carrillo J, López Navas AI, Martínez Alarcón L, Ayala García MA, Sánchez A, Ramis G, Parrilla P, Ramírez P. Does knowledge of the concept of brain death affect the attitude toward donation of Algerians residing in Spain. *Transplant Proc.* 2020; 52(2): 465-468.
- 349 Ríos A, López Navas AI, López López A, Gómez FJ, Iriarte J, Herruzo R, Blanco G, LLorca FJ, Asunsolo A, Sánchez P, Gutiérrez PR, Fenández A, de Jesús MT, Martínez Alarcón L, Del Olivo M, Fuentes L, Hernández JR, Virseda J, Yelamos J, Bondía JA, Hernández AM, Ayala MA, Ramírez P, Parrilla P. Do spanish medical students understand the concept of brain death?. *Prog Transplant.* 2018; 28(1): 77-82.
- 350 Ríos A, Martínez Alarcón L, López Navas A, Sánchez J, Guzmán D, Febrero B, Ramis G, Ramírez P, Parrilla P. Knowledge of the concept

- of brain death in the british and irish population resident in southeast Spain. *Transplant Proc.* 2011; 4(3): 692-694.
- 351 Febrero B, Ríos A, Martínez Alarcón L, López Navas A, Sánchez J, Ramis G, Ramírez P, Parrilla P. Knowledge of the brain death concept among adolescents in southeast Spain. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3586-3588.
- 352 Ríos A, Febrero B, López Navas A, Martínez Alarcón L, Sánchez J, Guzmán D, Ramírez P, Parrilla P. Knowlwdge of the brain death concept among secondary school teachers. *Transplant Proc.* 2012; 44(6): 1486-1488: 2012.
- 353 Martinez Alarcón L, Ríos A, López MJ, Guzmán D, López Navas A, Parrilla P, Ramírez P. Do nursing students understand the meaning of brain death?. *Transplant Proc.* 2009; 41(6): 2060-2063.
- 354 Lewis A, Adams N, Varelas P, Greer D, Caplan A, Organ support after death by neurologic criteria: results of a survey of US neurologists. *Neurology.* 2016; 87; 827-834: 2016.
- 355 Lewis A, Adams N, Chopra A, Kirschen MP. Organ support after death by neurologic criteria in pediatric patients. *Crit Care Med.* 2017; 45: e916-24: 2017.
- 356 Shemie SD, Doig C, Dickens B et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ.* 2006; 174: S1-12.
- 357 Kilcullen JK. "As good as dead" and is that good enough ?. Public attitudes toward brain death. *J Crit Care.* 2014; 29: 872-874.
- 358 Joffe AR, Anton NR, Duff JP, de Caen A. A survey to determine the understanding of the conceptual basis and diagnostic tests used for brain death by neurosurgeons in Canada. *Neurosurgery.* 2007; 61: 1039-1045. discussion 1046-7.
- 359 Greer DM, Varelas PN, Haque S, Wijdicks EF. Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. *Neurology.* 2008; 70; 284-289.
- 360 Shemie SD. Variability of brain death practices. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2564-2565.
- 361 von Beinum A, Healey A, Chandler J, Dhanani SA et al Request for somatic support after neurologic death determination.Canadian physician experiences. *Can J Anesth.* 2020; 68(3): 293-314.
- 362 Hansen G, Joffe AR. Confounding brain stem function during pediatric brain death determination: two cases reports. *J Child Neurol.* 2017; 32(7): 676-679.

- 363 Otero C, Gilsanz F, Lora Tamayo JI, Vaquero J, Martínez R, Bravo G. Significado e incidencia de las alteraciones de la ADH en una unidad de reanimación quirúrgica. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 1986; 33: 332-335.
- 364 Saposnik G, Bueri JA, Mauriño J, Saizer R, Garreto NS. Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology*. 2000; 54: 221-223.
- 365 Dalle Ave AL, Bernat JL. Inconsistencies between the criterion and tests for brain death. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020; 35(8): 772-780.
- 366 Coimbra CG. Implications of ischemic penumbra for the diagnosis of brain death. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(12): 1479-1487.
- 367 Luce JM. The uncommon case of Jahi McMath. *Chest*. 2015; 147(4): 1144-1151.
- 368 Rady MY, Verheijde JL. American Academy of Neurology. Guidelines and the neurologic determination of death. *JAMA Neurol*. 2016; 72: 760-761.
- 369 Criteria for the diagnosis of brain stem death. Review by a working group convened by the Royal College of Physicians and endorsed by the conference of Medical Royal College and their Faculties in the United Kingdom. *J R Coll Physicians Lond*. 1995; 29(5): 381-32.
- 370 Shewmon DA. False positive diagnosis of brain death following the pediatric guidelines: case report and discussion. *J Child Neurol*. 2017; 32(14): 1104-1117.
- 371 Rady MY, Verheijde JL. Sensory input and motor responses after brain death diagnosis. *J Intensive Care Med*. 2017; 32(2): 174.
- 372 Saposnik G, Maurino J, Saizar R. Facial myokymia in brain death. *Eur J Neurol*. 2001; 8(3): 227-230.
- 373 Flowers WM Jr, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J*. 2000; 93(4): 364-370.
- 374 Huang AP, Bernat JL. The organism as a whole in an analysis of death. *J Med Philosophy*. 2017.
- 375 Bernat JL. On irreversibility as a prerequisite for brain death determination. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 550: 161-167.
- 376 Field DR, Gates EA, Creasy RK, Jonsen AR, Laros RK. Maternal brain death during pregnancy. Medical and ethical issues. *JAMA*. 1988; 260: 816-822.
- 377 Farragher R, Marsh B, Laffey JG. Maternal brain death-An Irish perspective. *Irish Journal of Medical Science*. 2005; 174: 55-59.
- 378 Esmaeilzadeh M, Dictus C, Kayvanpour E, Sedaghat -Hamedani F,

- Eichbaum H, Hofer S et al. One life ends, another begins: Management of a brain dead pregnant mother—A systematic review. *BMC medicine* 2010; 8; 74.
- 379 Powner DJ, Berstein IM. Extended somatic support for pregnant women after brain death. *Critical Care Medicine*. 2003;31:1241-1249.
- 380 Farragher RA, Laffey JG. Maternal brain death and somatic support. *Neurocritical Care*. 2005; 3: 99-106.
- 381 Catlin AJ, Volat D. When the fetus is alive but the mother is not: Critical Care Somatic Support as an accepted model of care in the twenty-first century?. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2009; 21: 267-276.
- 382 Gilsanz F. Criterios de muerte cerebral. Aspectos técnicos. En *Aspectos Jurídicos y Médico Legales en la Donación y extracción de órganos para trasplantes*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación Hospitalaria. Madrid. 1986. Pág. 33-40.
- 383 Gilsanz F. Ley de Trasplantes. Criterios de Muerte Cerebral. En *De la Donación al Trasplante. Aspectos legales, médicos y logísticos*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación Hospitalaria. Madrid. 1987. Pág. 27-38.
- 384 Cefalo RC, Ingelhardt MT. The use of fetal and ancephalic tissue for transplantation. *J Med Philos*. 1989;14:25.
- 385 Holzgreve W, Beller FK, Buchholz B et al. Kidney transplantation from anencephalic donors. *N Engl J Med*. 1987;316:1069.
- 386 Medical Task Force on Anencephaly: The infant with anencephaly. *N Engl J Med*. 1990; 332: 669.
- 387 Banks GJ. Legal and ethical safeguards: Protection and allocation of solid organs for transplantation. *N Engl J Med*. 1997; 336; 422.
- 388 Kootstra G, Daemen JH, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995; 27: 2893-4.
- 389 Real Decreto 1723/2012 (BOE nº 313, de 29 de diciembre de 2012, pág. 89315-89348) por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. www.boe.es/boe/dias/2012/12/29/
- 390 Donación en asistolía en España: Situación actual y recomendaciones. Documento de Consenso Nacional 2012. [http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/donación en asistolía en España.situación actual y recomendaciones.pdf](http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/donación%20en%20asistolía%20en%20España.situación%20actual%20y%20recomendaciones.pdf)
- 391 Global Observatory on Donation and transplantation. www.transplant-observatory.org/

- 392 Datos internacionales de donación y trasplante en 2020. Observatorio
Global de Donación y Trasplante. Newsletter Transplant 2020. Editado
por ONT y Consejo de Europa. <http://www.transplant-observatory.org/>
- 393 Bradley JA, Pettigrew GJ, Watson CJ. Time to death after withdrawal
of treatment in donation after circulatory death (DCD) donors. *Curr
Opin Organ Transplant.* 13; 133-139: 2013
- 394 Guidelines relating to solid organ transplants from non-heart beating
donors. British Transplantation Society (BTS). [http://www.bts.org.uk/
Documents/Guidelines/Inactiva/15.pdf](http://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Inactiva/15.pdf)
- 395 Redacción Médica. Entrevista Beatriz Domínguez-Gil. El protocolo de
trasplante tras la eutanasia. 30 de noviembre 2021.
- 396 Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J,
Coene L, Morel P, Corinne A, Muehlbacher F, Brezovsky P, Costa AN,
Rozental R, Matesanz R. European Committee (Partial Agreement) on
organ transplantation. Council of Europe (CD-P-TO). Current situation
of donation after circulatory death in European countries. *Transpl
Inte.* 2011;24:676-686.
- 397 Third WHO Global Consultation on Organ Donation and
Transplantation: striving to achieve self-sufficiency. March 23-25,
2010, Madrid, Spain. *Transplantation.* 91 Suppl 11; S27-8: 2011.
- 398 Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R et al. Experience with liver and kid-
ney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation.* 1995;
59: 197-203.
- 399 Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM,
D'Alessandro A, Pomfret EA, Freeman RB, Markmann JF, Hanto DW,
Matas AJ, Roberts JP, Merion RM, Klintmalm GB. ASTS Standards on
Organ Transplantation Committee. ASTS recommended practice guide-
lines for controlled donation after cardiac death organ procurement
and transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9: 2004-11.
- 400 Portolés Pérez J, Lafuente O, Sánchez-Sobrino B, et al. Kidney trans-
plantation with organs from donors after circulatory death type 3: a
prospective multicentric Spanish study (GEODAS 3). *Transplant Proc.*
2015; 47: 27-9.
- 401 Matas AJ, Smith JM, Skeans MA et al. OPTN/SRTR 2011 Annual data
report: Kidney. *Am J Transplant.* 2013; 1: 11-46.
- 402 Pacholczyk MJ, Lagiewska B, Szostek M et al. Transplantation of kid-
neys harvested from non-heart-beating donors: Early and long term
results. *Transpl Int.* 1996; 9(suppl 1):S81.
- 403 Alonso A, Buitron JG, Gomez M et al. Short and long term results with
kidney from non-beating-donors. *Transplant Proc.* 1997; 29: 1388.

- 404 Shiroki R, Hoshinaga K, Horiba M et al. Favourable prognosis of kidney allografts from unconditioned cadaveric donors whose procurement was initiated after cardiac arrest. *Transplant Proc.* 1997; 29: 1388.
- 405 Nicholson ML, Horsburg T, Doughman TM et al. Comparison of the results of renal transplants from conventional and non-heart-beating cadaveric donors. *Transplant Proc.* 1997; 29: 1386.
- 406 Wisner DH, Lo B. The feasibility of organ salvage from non-heart-beating trauma donors. *Arch Surg.* 1996; 131: 929.
- 407 Joffe AR, Khaira G, de Caen AR. The intractable problems with brain death and possible solutions. *Philos Ethics Humanit Med.* 2021; 16: 1. <https://doi.org/10.1186/s13010-021-00107-9>.
- 408 Luis Alberto de Cuenca. *La Caja de Plata*. Edita Mercamadrid. 2006.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ MONTES

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España,
Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos,
Familia del Prof. Gilsanz,
Señoras y Señores:

Permítanme que mis primeras palabras sean para expresar mi gratitud al Presidente y a la Junta Directiva de esta Real Academia por conferirme el honor de contestar en su nombre al discurso de ingreso del recipiendario.

La misión encomendada me es sumamente grata. Nos unen muchos años de enseñanza en nuestra común Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y de labor asistencial en el Hospital Universitario “La Paz”, época que me ha permitido constatar su competencia y buen hacer al ser testigo de su sólida formación científica, capacidad de trabajo y dotes organizativas. Compartimos ideas y valores sobre lo que debe ser la educación médica y universitaria y nos une especialmente una amistad, con la que desde hace tiempo me honra. Pero sobre todo, me satisface el desempeño de esta tarea de contestación porque la asumo con la convicción de que el nuevo Académico reúne en su trayectoria importantes aportaciones al conocimiento en su especialidad, que se categorizan en el marco de la objetividad y de la excelencia, condiciones que, en mi opinión, se entroncan plenamente con los pilares sobre los que debe basarse la fortaleza de esta Institución.

Es norma y tradición que en la ceremonia de toma de posesión que celebramos, el Académico designado exponga los méritos más rele-

vantes y comente el discurso de ingreso del que, a partir de hoy, será miembro vitalicio. También es secular que reseñe algunos datos biográficos y finalice dándole la bienvenida cortés y afectuosa al nuevo Académico, formalidad que voy a iniciar a continuación.

DATOS BIOGRÁFICOS

El Prof. Fernando Gilsanz Rodríguez nació en Madrid, el 27 de enero de 1949. Es hijo de Vicente Gilsanz García, prestigioso Catedrático de Patología y Clínica Médica, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, y de Florinda Rodríguez Díaz. Realizó el bachillerato elemental en el *British Institute School* y el bachillerato superior y preuniversitario en el Instituto Ramiro de Maeztu de Madrid. Tiene cuatro hermanos: Sara, farmacéutica, abogado, inspectora de Sanidad; Florinda, médico y licenciada en filología, Catedrática de Hematología; Vicente, Profesor de Radiología en el *Children Hospital* de Los Angeles, y Ramón, ingeniero industrial y civil del MIT, residente en Nueva York. Está casado con Marisa Díaz González, su constante soporte; tiene una hija, Ana, arquitecta de profesión, y un nieto, Teo, que es el imán del entorno familiar, al que le hago llegar desde aquí mi felicitación.

Perteneciente a una familia con un amplio cimiento académico y cultural, sus padres le inculcaron no solo disciplina, sentido del deber y la importancia del esfuerzo y superación personal, sino también el significado de la amistad, de la lealtad y la supremacía de la conducta ética y humana. Esta educación y ambiente familiar determinaron que Fernando Gilsanz se haya dedicado con afán al estudio y sea una persona generosa, íntegra, de trato amable y conversación interesante, que decidió ser médico por las vivencias personales y familiares relacionadas con esta profesión, vivencias que concordaban con los valores asumidos por el nuevo Académico.

DATOS CURRICULARES

Fernando Gilsanz cursó los estudios de la licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid, que finalizó en

1973, con la calificación de sobresaliente, durante los cuales obtuvo el Premio *Fourquet* de Anatomía por oposición, doctorándose *cum laude* por la misma Universidad en 1981 con una tesis dirigida por el admirado Prof. Hipólito Durán Sacristán, por la que recibió el Premio de Doctorado de la Real Academia Nacional de Medicina de España y en la que describió por primera vez la importancia de la miocardiopatía del feocromocitoma en la anestesia y postoperatorio de este proceso, contribución que ha sido reseñada en los libros de referencia para el estudio de la anestesia, como *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*, *Adrenal Medulla*, de Stephen Carmichael y Susan Stoddard; *Anaesthesia Data Book*, de Rosemary Mason, y sus artículos publicados en las revistas *Anaesthesia*, *Pflügers Arch* *European Journal of Physiology*, entre otras. Es Médico especialista en Anestesiología y Reanimación y Médico especialista en Medicina Interna.

En 1974 obtuvo por concurso nacional de méritos la plaza de Médico Interno en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid (Centro Nacional de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de la Seguridad Social), que desempeñó en el Servicio de Medicina Interna que dirigía el Prof. Juan Martínez López de Letona. Un año después, también por concurso nacional de méritos y en el mismo hospital, logró la plaza de Médico Residente en el Servicio de Anestesiología y Reanimación que regía el Dr. Fernando Avello, integrado en el Departamento de Cirugía que lideraba el Prof. Diego Figuera Aymerich, donde mediante sucesivas oposiciones fue Médico Adjunto (1978-81) y Jefe de Sección (1981-90). En este centro se creó la primera Unidad de Cuidados Intensivos de la Seguridad Social, en la que el Dr. Gilsanz adquirió una gran pericia en la asistencia a los enfermos, tanto en el período intra como postoperatorio, en cirugía de alta complejidad, con una especial dedicación a la anestesia y cuidados intensivos del paciente neuroquirúrgico, además de participar activamente en el programa de trasplante de órganos (corazón, hígado, riñón) del citado centro. En este período amplió su formación en la Unidad de Cuidados Intensivos del *Royal Victoria Infirmary* de la Universidad de Newcastle, donde fue instruido por el Prof. Joseph Stoddart, pionero de la medicina intensiva, y en el Departamento de Anestesia de la Universidad de Leeds, que encabezaba el prestigioso Prof. Gordon MacDowall, con quien aprendió las nuevas técnicas de monitorización y tratamiento de la hipertensión intracraneal en los traumatis-

mos craneoencefálicos, en las que el Prof. MacDowall era autoridad mundial reconocida.

En 1990 obtuvo por oposición nacional la Jefatura del Servicio de Anestesiología y Reanimación del H.U. de la Princesa, que desempeñó durante once años, y posteriormente, también por concurso-oposición, la Jefatura del Servicio de Anestesiología y Reanimación del H. U. “La Paz”, cargo que ha ejercido durante los últimos diecinueve años de su ejercicio profesional en activo.

Además de su función asistencial, el Prof. Gilsanz ha desarrollado una larga labor formativa impartiendo la enseñanza de su disciplina en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, en la que ha recorrido todos los niveles del escalafón docente: Profesor Honorario, Profesor Asociado y Profesor Titular, hasta que en 2008, tras superar el concurso de Habilitación Nacional a Catedrático, obtuvo la cátedra de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, cátedra que ha desempeñado hasta su nombramiento como Profesor Emérito en 2019, siendo el primer Catedrático de la citada disciplina en esta Universidad. Cuenta igualmente con una dilatada actividad docente en el postgrado y en la formación de médicos especialistas, habiendo dirigido 41 cursos de doctorado en su Universidad y ejercido como profesor en otros 118 cursos y en Másteres y Títulos Propios de la especialidad en distintas universidades españolas y del extranjero. Asimismo, ha sido Profesor en 53 cursos de Educación Médica Continuada en Anestesiología de la *European Society of Anaesthesiology* y de la *World Federation of Societies of Anaesthesiology* impartidos en diferentes centros nacionales y europeos.

Por lo que respecta a su actividad investigadora, nuestro Académico ha sido Investigador Principal de numerosos proyectos financiados por instituciones públicas y privadas. Ha dirigido 55 tesis doctorales y más de un centenar de Diplomas de Estudios Avanzados (DEAs). Entre sus líneas de investigación destacan: Anestesia inhalatoria, Anestesia y analgesia obstétrica, Cuidados neuroquirúrgicos y Efectos de diversos fármacos y técnicas anestésicas sobre la presión intracraneal y la distensibilidad cerebral, las cuales han sido reseñadas y comentadas en algunos de los textos más relevantes de su área, como *Year Book of Neurology and Neurosurgery* (1983), *Year Book of*

Critical Care of Medicine (1984 y 1985), *Year Book of Anaesthesiology and Pain Treatment* (2009), y publicadas en las revistas de la misma índole *Surgical Neurology*, *British Journal of Anaesthesia*, *Anesthesia & Analgesia*, *Critical Care Medicine*, *Neurosurgery*, *Acta Neurochirurgica*, *Minerva Anesthesiologica*, *Pain Practice*, *Surgical Infections*, *International Journal of Obstetric Anesthesia*, *JAMA*, *Seminars in Anesthesia*, entre otras.

Su producción científica ha dado lugar a 405 artículos publicados; de ellos, 113 en revistas internacionales, con un FI acumulado de 341,7 y más de 2700 citas. Es autor de once monografías de su disciplina (una editada en inglés) y de 110 capítulos en otros libros (ocho en lengua inglesa). Director de la Revista *Actualizaciones en Anestesiología-Reanimación*. Asimismo, ha presentado 262 Ponencias en congresos y más de 500 Comunicaciones en congresos nacionales, europeos y mundiales, de las que unas 200 han sido seleccionadas como *Abstracts* en las revistas más importantes de la especialidad. Una trayectoria científica, pues, de calidad muy elevada y de extraordinaria extensión, que es más meritoria en tanto en cuanto la ha compatibilizado con una fecunda actividad asistencial.

El nuevo Académico ha llevado a cabo también una intensa labor de gestión. Entre otros cargos, ha sido Presidente de la Sociedad Madrid-Centro de Anestesiología y Reanimación (2004-06), Presidente de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (2006-16) y Presidente de la Fundación *Hypnos* de la SEDAR (2006-18 y desde 2019 hasta la actualidad).

El Prof. Gilsanz ha tenido una destacada proyección internacional. Ha sido *Delegate* (Representante de España) en la *World Federation of Societies of Anaesthesiology* (Washington, 1988, y La Haya, 1992) y en la *European Society of Anaesthesiology* (Varsovia, 1990). *Full Member* del *International Board Postoperative Nausea and Vomiting* (United Kingdom, 1973-75), del *International Board on Inhalatory Anaesthesia* (USA, 1995-00), del *European Board of Anaesthesiology and Intensive Care and Pain Treatment* (2006-16), del *Multidisciplinary Joint Committee of Intensive Care* (2011-13) y del *National Anaesthesiologist Societies Committee NASH* (2008-16) de la *European Society of Anaesthesiology* y de la *European Union of*

Medical Specialists. También, por selección curricular, durante 27 años ha sido *Full Member* del *Examination Committee of the European Diploma in Anaesthesia and Intensive Care* de la *European Academy of Anaesthesiology* y *European Society of Anaesthesiology*. Es Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, donde ocupa el sillón correspondiente a su especialidad.

Ha recibido numerosos premios y distinciones, entre los que destacan el *Alfredo Arias* (1984), el Premio Nacional en Anestesiología Inhalatoria (1994 y 2015), el Premio *Fidel Pagés* (2007 y 2019) y el Premio *Diego de Argumosa* (2019) otorgados por la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación; el *International Sepsis Forum Research Award* (Paris, 2013), el Premio al mejor Servicio de Anestesiología y Reanimación (Hospital Universitario “La Paz”, 2006 y 2018) y otros 15 Premios a las mejores Comunicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales. Asimismo, ha sido distinguido con la Cruz del Mérito Militar Naval (1979) y la Cruz del Mérito Aeronáutico (2019), ambas con distintivo blanco, en reconocimiento a la docencia impartida a los médicos anestesiólogos e intensivistas de la Armada y de la Sanidad Militar, respectivamente. Es Académico de la *European Academy of Anaesthesiology* (1994) y en 2019 fue nombrado *Honorary Member* de la *European Society of Anaesthesiology* por sus relevantes aportaciones al progreso de la especialidad. Ha sido Presidente de Honor de diversos congresos nacionales e internacionales de su disciplina.

En resumen, una carrera profesional completa, de más de 40 años dedicado a la Anestesiología, con una destacada proyección internacional y contribuciones originales al conocimiento científico de su disciplina, a lo que suma unas cualidades humanas y conducta personal que le han hecho ser muy estimado por cuantos han compartido tareas con él.

COMENTARIOS AL DISCURSO

El Prof. Gilsanz ha disertado sobre la visión clínica del tronco del encéfalo desde la anestesiología y los cuidados críticos, un discurso

doctrinal que ha sido elaborado con los mismos criterios con los que se ha planteado las distintas tareas que ha realizado durante su ejercicio profesional: rigor, profundidad y extensión.

Inicia su exposición con una descripción de la anatomía del encéfalo con especial referencia a cada uno de sus componentes: cerebro, cerebelo y tronco cerebral, enfatizando en la estructura y función del bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo y en las consecuencias derivadas de una lesión en estas áreas; expone las vías motoras, sensitivas, el origen de los pares craneales, la protuberancia y el sistema reticular activador ascendente y el sistema nervioso autónomo. Tras esta introducción, continúa con la exploración neurológica durante la anestesia general, siendo ésta un coma inducido por fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, durante la que se monitorizan unos parámetros mínimos que tienen por objeto la vigilancia, calidad y seguridad de la anestesia, hábito anatomoclínico iniciado por Albertini, Auenbrugger, Bichat y Skoda. La aplicación de los fundamentos de la neuroanatomía y de la fisiología a los pacientes anestesiados permite comprender con mayor base científica las aportaciones de los pioneros en la monitorización clínica de sus enfermos en las distintas fases de la anestesia, proceso que describe con amplitud y resalta lo importante que es para el anestesiólogo conocer los circuitos nociceptivos autonómicos del bulbo y los monitores de nocicepción. Hace referencia concreta a la monitorización cardiaca y vascular; precisa los índices y fórmulas más específicas y sensibles y destaca lo esencial que es conocer las interacciones entre la hipnosis y la nocicepción.

Explica en detalle la exploración neurológica durante la sedación del enfermo en la Unidad de Cuidados Críticos, ya que el examen neurológico es el aspecto más importante en la valoración del paciente crítico y también en Neurocirugía, y especifica las escalas existentes para la estimación y monitorización de la sedación en estos pacientes; así mismo relata las disfunciones del tronco encefálico en las Unidades de Críticos y los déficits sensitivos y motores con parálisis de los pares craneales.

Enumera y define los síndromes topográficos clásicos del tronco encefálico: síndromes bulbares, síndrome de Tapia, síndromes pro-

tuberanciales y síndromes pedunculares, así como la disfunción respiratoria de origen neurológico.

Menciona la anestesia bulbar y epidural, reseñando las técnicas para su obtención y sus complicaciones. Desarrolla pormenorizadamente las alteraciones de la consciencia, sus causas y mecanismos, con particular alusión al neumocéfalo a tensión que acontece en el postoperatorio de la cirugía por patología infratentorial.

Ilustra magistralmente sobre la muerte encefálica considerada desde diferentes perspectivas; en su disertación incluye la etiología, la historia de los estudios de mortalidad, los criterios neurológicos, su patogenia, las funciones del tronco encefálico, los hallazgos relevantes en el diagnóstico al ser inducida en animales, la homeostasis de los órganos y tejidos durante la evolución de la muerte encefálica, cómo se diagnostica y se explora, así como las pruebas complementarias para ayudar en el diagnóstico de muerte cerebral. Relata los métodos instrumentales diagnósticos de los potenciales evocados, índice biespectral y entropía establecidos por las Sociedades científicas; en particular describe los fármacos depresores del sistema nervioso central y las condiciones que pueden originar un EEG isoelectrico; así mismo reseña los procedimientos instrumentales que evalúan el flujo sanguíneo cerebral, en particular la angiogramagrafía cerebral, la sonografía Doppler transcraneal, la minigammacámara portátil y otras exploraciones para el diagnóstico de muerte encefálica. Comenta las peculiaridades del diagnóstico de muerte encefálica en los pacientes pediátricos y las diferencias entre muerte cerebral, muerte social, mutismo akinético, estados vegetativos y síndrome de cautiverio, con interesantes citas literarias sobre este último que son reflejo de su vasta cultura.

Además, analiza los protocolos médicos y legales de muerte encefálica promovidos a partir del contexto social y jurídico que acompañó a los primeros trasplantes de órganos, con singular alusión a la legalidad vigente en España, Francia, Reino Unido y otros países, y al documento *World Brain Death Project*, consensuado por 27 naciones; dedica un capítulo de su disertación a glosar el reconocimiento por la opinión pública del concepto de muerte encefálica y otro a reflejar las discusiones y controversias relacionadas con este suceso;

a los que añade los ocupados al soporte somático después de la muerte encefálica en embarazadas, a los efectos jurídicos y legales de la anencefalia y a los donantes de órganos en asistolia controlada y donantes con corazón no funcionante. Finaliza su disertación con el esperanzado y sugerente poema *Optimismo* de Luis Aberto de Cuenca.

En resumen: nuestro nuevo académico se ha revelado en su discurso como un auténtico conocedor de su disciplina, de manera que su lección es prácticamente un compendio no solo desde la perspectiva de la anestesiología sino de buena parte de la ciencia médica general. Por otra parte, ha sido expresado de forma interesante y es de lectura atractiva, lo que podrán valorar en mejor medida acudiendo a las páginas del discurso escrito, resumido en la exposición oral a que hemos atendido.

El tratamiento del tema -exhaustivo para los límites de un discurso de ingreso- queda, pues, virtualmente completado en esta disertación, al menos como visión global, por lo que pocas pinceladas podrían añadirse razonablemente a este tema.

Para finalizar, querido Fernando, te manifiesto mi más efusiva felicitación y te doy la bienvenida en nombre de la Real Academia de Doctores de España, en la que convergen grandes maestros, sabiduría, libertad intelectual y respeto a las opiniones ajenas; todo ello en un ambiente de adhesión a la ciencia, cultivo de la verdad, gran cordialidad y convivencia fraternal. Asumes hoy un compromiso con esta Institución, compromiso que estoy seguro cumplirás con éxito y que será muy positivo para los fines de nuestra Corporación.

Al tener el honor de recibirte, expresando el beneplácito de todos los Académicos, te deseo una duradera, fructífera y feliz posesión de la medalla que desde hoy vas a ocupar.

He dicho.

