

# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Estudio Comparativo de la Gammagrafía Portátil frente al Doppler Transcraneal para el Diagnóstico Precoz de Muerte Encefálica

D.<sup>a</sup> Clara Manso Murcia 2022

## Universidad de Murcia

### ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

# ESTUDIO COMPARATIVO DE LA GAMMAGRAFÍA PORTÁTIL FRENTE AL DOPPLER TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE MUERTE ENCEFÁLICA

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Murcia.

Presentada por: Clara Manso Murcia

#### Dirigida por:

Dr. D. Pablo Ramírez Romero, jefe de Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Catedrático de Cirugía. Universidad de Murcia.

Dr. Mario Royo-Villanova Reparaz, Coordinador de trasplantes. Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Murcia 2022

#### **AGRADECIMIENTOS**

Nunca es fácil encontrar las palabras para agradecer el esfuerzo por tanto trabajo. Si bien la ilusión por comenzar este proyecto es enorme, las ganas de verlo acabado son aún más grandes. Este camino, que nace de la ambición por explorar la parte investigadora de esta bonita profesión, no hubiera podido recorrerlo sin la ayuda de mis dos referentes. En primer lugar, agradecer su trabajo a mi tutor, el Dr. Pablo Ramírez, por aportar su gran experiencia, su disposición y su saber hacer. Sin duda, es un honor contar con alguien como él para emprender un proyecto como este. En segundo lugar, a mi director, el Dr. Mario Royo-Villanova, para el que no tengo palabras. Es un referente para mí, no sólo por el papel que ha desempeñado en este proyecto, sino en la medicina en general. Si tuviera que elegir qué médico ser en futuro, elegiría una y mil veces ser como él.

Cuando se emprende algo de tanta envergadura, que consume tanto tiempo y tanto esfuerzo, el apoyo de tus seres queridos se hace imprescindible. Tardes largas de ordenador y de papel y lápiz hacen que no sean pocas las ocasiones en las que te planteas si fue una buena comenzar, pero con el apoyo de todos con los que he tenido la suerte de contar toda duda se disipa.

Quiero agradecer este trabajo a mis padres, por el orgullo que sé que sienten por todo lo que emprendo. Vuestro apoyo ha sido fundamental para llegar a donde estoy ahora. A mi hermano y mi hija, por ser la verdadera familia que quiero tener.

A mis compañeros del servicio de UCI, porque sois el espejo donde mirarme. Mi agradecimiento más profundo a la sección de neurocríticos por los ratitos que han dedicado. Gracias a mi jefe de servicio, el Dr. Rubén Jara, por inculcar sus valores a todos los que hemos tenido la suerte de formar parte de su equipo.

A mis queridos residentes, a los grandes y a los pequeños, porque sin vosotros esta etapa tan dura como es la residencia no hubiera sido lo mismo, hacéis que lo difícil se convierta en fácil. Gracias por enseñarme tanto y tener tanta paciencia en los inicios, sólo espero poder transmitir todo lo que he aprendido de cada uno de vosotros.

A Miriam, por ser la familia que se elige, porque la sangre no siempre es lo que más tira. Porque sé que mis logros los consideras tuyos, así como yo los tuyos.

Por último, a Juan, por estar siempre a mi lado, siendo el apoyo que he necesitado y el empuje para acabar lo que me he propuesto, por hacerme mejor persona y mejor médico. Por transmitir esa ambición y las ganas de luchar. Porque este trabajo es tan tuyo como mío. A tu lado, todo es fácil. Sin ti tengo claro que no hubiera llegado a este momento. Estoy tan orgullosa de ti.

Clara Manso Murcia ESTUDIO COMPARATIVO DE LA GAMMAGRAFÍA PORTÁTIL FRENTE AL DOPPLER TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE MUERTE ENCEFÁLICA

## **RESUMEN**

Introducción: Dentro de los diagnósticos clínicos que realiza el médico durante su ejercicio profesional, pocos requieren de una meticulosidad y una exigencia tan altas como el diagnóstico de muerte encefálica ("ME"). Implica la ausencia permanente de las funciones del tronco encefálico y es un acontecimiento irreversible que consiste en el cese de las funciones cerebrales que rigen al individuo, incluida la capacidad del tronco encefálico para regular las actividades respiratorias y vegetativas. Este concepto permite la supervivencia de los tejidos y órganos de forma aislada, pudiendo ser mantenidos de forma artificial. La muerte del cerebro equivale a muerte completa del individuo. El concepto de ME se describió por primera vez en 1959. En España se publica en el año 2012 el Real Decreto 1723/2012, que recoge los requisitos técnicos necesarios para llevar a cabo un diagnóstico válido de ME. Según establece la ley española, es preciso recurrir a pruebas complementarias, junto con una rigurosa exploración física, en casos particulares. Las pruebas diagnósticas se dividen en dos grupos: las que evalúan función neuronal y las que valoran el flujo sanguíneo cerebral. Existen múltiples estudios que tratan de buscar la prueba que más se acerque al diagnóstico ideal, siendo uno de los requisitos clave el poder realizarla a pie de cama del paciente, ser reproducible, asequible, poco invasiva y con disponibilidad.

Hipótesis: La gammagrafía portátil ("GP") es un procedimiento con muy elevada rentabilidad diagnóstica y resulta superior al doppler transcraneal ("DTC"). Adicionalmente, la gammagrafía portátil, siempre que esté disponible, se aproxima por sus características al "gold standard" para el diagnóstico de ME.

**Objetivos**: Conocer la sensibilidad del DTC y de la GP en la confirmación diagnóstica de ME en nuestra serie. Como objetivo secundario nos proponemos evaluar la concordancia de resultados en nuestra serie entre la GP y el DTC para confirmar el diagnóstico de ME.

Material y Método: Se ha llevado a cabo una recogida prospectiva de datos de los pacientes con diagnóstico de ME en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Se han recogido datos de individuos de ambos sexos, sin restricción de edad, que tengan una exploración física compatible con ME. Se les ha sometido a dos test complementarios: DTC y GP.

Resultados: Fueron reclutados 110 pacientes con exploración clínica de ME. 66 fueron hombres y 44, mujeres. La mediana de edad fue de 58.5 años. Las causas de ME fueron ACV hemorrágico (42/109: 38.5 %), TCE (22/109: 20.1 %), HSA (14/109:12.8 %), ACV isquémico (12/109:11 %), encefalopatía postanóxica (11/109:10 %), edema tóxico-metabólico (8/109:7.3 %) y 1 paciente de causa desconocida. La exploración física fue completa en 101 pacientes. Un 84.5 % (93/110) de los pacientes fueron estudiados con los 2 test complementarios (93 fallecidos), un 1.8 % sólo con DTC (2 pacientes) y un 10.9 % sólo con GP (12 pacientes). El resto fueron diagnosticados por otros medios. Se realizaron 95 DTC, siendo concluyente con el diagnóstico en 55 de ellos (sensibilidad 61.7 %). El valor predictivo positivo fue del 90.1 %. En 29 casos el DTC fue indeterminado, no siendo capaz de ver flujo en alguno de los territorios explorados (29/95). Se encontraron 6 falsos positivos y 5 falsos negativos del DTC. La GP tuvo una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100 %. Ambos test fueron concordantes en 55 casos para diagnosticar la ME. Un 67.2 % fueron donantes. Un 24.5 % tuvo alguna contraindicación clínica para la donación, un 8.1 % de familiares negaron la donación.

Conclusiones: El DTC en nuestra serie tiene una baja sensibilidad para ser empleado únicamente de forma fiable para diagnosticar la ME. La GP en nuestra serie tiene una sensibilidad del 100 % para el diagnóstico de ME. La GP se realiza a pie de cama, es reproducible, no genera toxicidad a los órganos, y su dosis de radiación no supera el límite de dosis efectiva para trabajadores expuestos. Se trata de una prueba que se aproxima al test diagnóstico ideal.

## **ABSTRACT**

**Introduction**: Within the clinical diagnoses made by doctors during their professional practice, few require such high accuracy and demand as the diagnosis of brain death ("BD"). This involves the permanent absence of brainstem functions and is an irreversible event that consists of the cessation of brain functions that govern the person, including the ability of the brainstem to regulate respiratory and vegetative activities. This concept implies the survival of tissues and organs in isolation, which can be kept alive artificially. The death of the brain is equivalent to a complete death of the individual. The concept of BD was first described in 1959. In Spain, the Real Decreto 1723/2012, published in 2012, includes the necessary technical requirements to perform a valid BD diagnosis. According to the Spanish legislation, in particular cases, it is necessary to resort to complementary tests, together with an exhaustive physical examination. Diagnostic tests are divided into two groups: one assessing the neuronal function and one assessing the cerebral blood flow. There are multiple studies trying to find the test that is closest to the ideal diagnosis, the key requirements being to be able to perform it at the patient's bedside, be reproducible, affordable, minimally invasive and available.

**Hypothesis**: Portable scintigraphy ("PS") is a procedure with a very high diagnostic yield and is superior to transcraneal Doppler ("TCD"). Additionally, PS, whenever available, is close to the "gold standard" for the brain death diagnosis thanks to its own characteristics.

**Objectives**: To know the sensitivity of TCD and PS in the diagnostic confirmation of BD in our series. As a secondary objective, we propose to evaluate the concordance of results in our series between PS and TCD to confirm the diagnosis of BD.

**Material and Methods**: A prospective collection of data from patients diagnosed with BD in the Intensive Care Medicine service of the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital in Murcia has been carried out. Data has been collected from individuals of both sexes, without age restriction, who have a physical examination compatible with BD. They underwent two complementary tests: TCD and PS.

Results: 110 patients with clinical exploration of BD were recruited. 66 were men and 44 women. The median age was 58.5 years. The causes of BD were hemorrhagic stroke (42/109: 38.5 %), TBI (22/109: 20.1 %), SAH (14/109:12.8 %), ischemic stroke (12/109:11 %), postanoxic encephalopathy (11/109:10 %), toxic-metabolic edema (8/109:7.3 %), 1 patient dying of unknown cause. Physical examination was complete in 101 patients. 84.5 % (93/110) of the patients were studied with the two complementary tests (93 deceased), 1.8 % only with TCD (2 patients) and 10.9 % only with PS (12 patients). The rest were diagnosed by other means. 95 TCDs were performed, being conclusive with the diagnosis in 55 of them (sensitivity 61.7 %). The positive predictive value was 90.1 %. In 29 cases the TCD was indeterminate, not being able to see flow in any of the explored territories (29/95). 6 false positives and 5 false negatives of TCD were found. GP had a sensitivity and a positive predictive value of 100 %. Both tests were concordant in 55 cases to diagnose BD. 67.2 % were donors. 24.5 % had some clinical contraindication for donation, 8.1 % of family members denied donation.

**Conclusions**: The TCD in our series has too low a sensitivity to be used as the only reliable way to diagnose BD. The PS in our series has a sensitivity of 100 % for the diagnosis of BD. PS is performed at the bedside, it is reproducible, it does not generate organ toxicity, and its radiation dose does not exceed the effective dose limit for exposed workers. This is a test that approximates the ideal diagnostic test.

## Índice de contenidos

1.	INT	ROD	DUCCIÓN	18
1	1.	DE	FINICIÓN DE MUERTE ENCEFÁLICA	21
1	2.	FIS	IOPATOLOGÍA DE LA MUERTE ENCEFÁLICA	21
1	3.	LEC	GISLACIÓN SOBRE MUERTE ENCEFÁLICA	26
1	4.	SIT	UACIÓN INTERNACIONAL PARA DIAGNÓSTICO DE ME	34
1	5.	TIP	OS DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	38
	1.5	.1.	PRUEBAS QUE EVALÚAN LA FUNCIONAL NEURONAL	42
	1.5	.2.	PRUEBAS QUE EVALÚAN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL	46
1	6.	SIT	UACIÓN ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO DE Muerte encefálica EN ESPAÑA	73
1	7.	JUS	STIFICACIÓN DEL ESTUDIO	78
2.	HIP	ÓTE	SIS	82
3.	ОВ	JETI\	VOS	82
3	3.1.	ОВ	JETIVO PRINCIPAL	82
3	3.2.	ОВ	JETIVOS SECUNDARIOS	82
4.	MA	ATER	IAL Y MÉTODO	83
4	l.1.	PR	OTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LOS TEST	86
	4.1	.1.	REALIZACIÓN DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC)	86
	4.1	.2.	REALIZACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA (GP) CON TECNECIO-99 CON EQUIP	O PORTÁTIL
			91	
4	l.2.	EST	TADÍSTICA	98
5.	RES	SULT	ADOS	99
6	סום	CHIC	IÓN	121

6.1.	SENSIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL	121
6.2.	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD de la gammagrafía portátil	125
6.3.	COMPARACIÓN ECOGRAFIA DOPPLER TRANSCRANEAL Y GAMMAGRAFÍA PORTÁTIL	PARA
DIAG	NÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA	128
7. CO	NCLUSIONES	134
Referen	ncias bibliográficas	135
ANEXOS	S	148
ANEXO	A. Plantilla empleada en la recogida de datos durante el estudio	148
Anexo E	3. Dictamen favorable por parte del Comité Ético del Hospital	150
Anexo C	C. Tabla de recogida de datos	151

## Índice de ilustraciones

ustración 1. Mecanismo de acción de los potenciales evocados somatosensoriales	46
ustración 2. Patrón de normalidad doppler en una ACM6	64
ustración 3. Circulación intracraneal	88
ustración 4. Imagen del ecógrafo doppler empleado Multi-Dop® T MDT-1000	89
ustración 5. Posición de la sonda para la insonación de las diferentes ventanas. A: ventarans de la sonda para la insonación de las diferentes ventanas. A: ventara carotídea	
ustración 6. Identificación de la dosis de radiotrazador y envío en material blindado	91
ustración 7. Transporte del radiofármaco: jeringa blindada y contenedor blindado	92
ustración 8. Tamaño y proporciones del equipo y su transporte	93
ustración 9. Administración del radiofármaco por enfermería	94
ustración 10. Colocación de la GP para la adquisición de imágenes	94
ustración 11. Adquisición de imágenes en posición lateral y anterior	95
ustración 12. Imagen del patrón gammagráfico compatible con ME.	96

## Índice de tablas

Tabla 1. Características de las principales pruebas complementarias	72
Tabla 2 Cronograma de realización del estudio	85
Tabla 3. Radiación de algunas de las pruebas complementarias habituales	97
Tabla 4. Descriptivo de la edad de la muestra	100
Tabla 5. Vasos explorados en los pacientes con DTC y su resultado	114

## Índice de figuras

Figura 1. Evolución de la forma de diagnóstico de ME entre 2001 y 2017	73
Figura 2. Diagnóstico de ME en hospital SIN servicio de neurocirugía	74
Figura 3. Test diagnósticos empleados para diagnóstico de ME	74
Figura 4. Diagnóstico de ME en población infantil	75
Figura 5. Diagnóstico de ME en población adulta.	75
Figura 6. Test diagnósticos empleados para diagnóstico de ME	77
Figura 7. Flujograma del estudio	99
Figura 8. Distribución de edad en la muestra	100
Figura 9. Distribución de edad en pacientes fallecidos por ACV isquémico	101
Figura 10. Distribución de edad en pacientes fallecidos por edema tóxico-metabólico	102
Figura 11. Distribución por edad en pacientes fallecidos por encefalopatía postanóxica	102
Figura 12. Distribución de edad en pacientes fallecidos por ACV hemorrágico	103
Figura 13. Distribución de edad en pacientes fallecidos por HSA	103
Figura 14. Distribución de edad en pacientes fallecidos por TCE	104
Figura 15. Causas de ME conocidas	105
Figura 16. Factores de riesgo cardiovascular global.	106
Figura 17. Distribución de la HTA según causa de ME	107
Figura 18. Distribución de la DM según la causa de ME	108
Figura 19. Distribución de la fibrilación auricular según la causa de ME	108
Figura 20. Distribución de la toma de anticoagulantes según la causa de ME	109
Figura 21. Distribución de la dislipemia según la causa de ME	110
Figura 22. Distribución del SAHS según la causa de ME	110

Figura 23. Empleo de los test diagnósticos en la muestra	113
Figura 24. DTC concluyente	116
Figura 25. Fallecidos de ME	120

#### **Abreviaturas**

ACM: Arteria cerebral media

ACV: Accidente cerebrovascular

DTC: Doppler transcraneal

EEG: Electroencefalograma

GP: Gammagrafía portátil

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HMPAO: Oxima de hexametilpropilenamina

HSA: Hemorragia subaracanoidea

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

ME: Muerte encefálica

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PCR: Parada cardiorespiratoria

PIC: Presión intracraneal

PPC: Parada circulatoria cerebral

PPEE: Potenciales evocados

RMN: Resonancia magnética nuclear

TC: Tomografía computerizada

Tc-99m: Tecnecio 99 metaestable

TCE: Traumatismo craneoencefálico

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## 1. INTRODUCCIÓN

Dentro de los diagnósticos clínicos que realiza el médico durante su ejercicio profesional, pocos requieren de una meticulosidad y una exigencia tan altas como el diagnóstico de muerte encefálica (en adelante, "ME"). Sus implicaciones a todos los niveles requieren que el facultativo no base su diagnóstico en una mera presunción, sino que debe contar con una certeza absoluta.

Los médicos han utilizado durante mucho tiempo la exploración física para ayudar en el diagnóstico de la muerte. Los criterios somáticos, como la presencia de descomposición y el *rigor mortis*, son los más antiguos de la historia de la humanidad. El vínculo entre el aliento y la vida es igualmente antiguo y se encuentra tanto en el Génesis (2:7) como en el Corán (32:9), fechando estos procedimientos años antes de Cristo. Shakespeare escribe en *El Rey Lear* pidiendo un espejo para confirmar la muerte: "Si su aliento empaña o mancha la piedra, entonces ella vive" (Acto V, Escena III). Las plumas y las velas se utilizaban a menudo con un propósito similar (1).

Otros defensores influyentes de los criterios para la muerte humana fueron el rabino y erudito médico del siglo XII Moses Maimónides (2), el primero en argumentar que una persona decapitada muere inmediatamente, a pesar de la presencia de movimiento residual en el cuerpo. William Harvey, ya en el siglo XVII, describió por primera vez la circulación de la sangre y la función del corazón como bomba y que, según este concepto, la muerte se producía cuando el corazón y la circulación se detenían; este criterio de muerte fue el único válido hasta que se definió el concepto de muerte encefálica (1).

Los temores de un entierro prematuro llegaron a su punto álgido en el siglo XVIII, cuando Jean-Jacques Winslow declaró, en 1740, que la putrefacción es el único signo seguro de muerte, siendo este miedo lo que propició la construcción de depósitos de cadáveres y ataúdes de seguridad con mecanismos de alarma y suministro de aire permanente. En 1846, el Dr. Eugene Bouchut ganó el premio de la Academia de Ciencias por "el mejor trabajo sobre los signos de la muerte y los medios

para prevenir entierros prematuros". Abogó por el uso del estetoscopio, inventado en 1819 por René

Laennec, como primera ayuda tecnológica desarrollada para diagnosticar la muerte, siendo la

primera herramienta empleada para apoyar un diagnóstico más certero (3). Varios críticos de esta

propuesta formularon ideas alternativas para diagnosticar la muerte, como la introducción de

sanguijuelas cerca del ano, la aplicación de pinzas especialmente diseñadas en los pezones o la

perforación del corazón con una aguja larga con una bandera al final, que ondearía si el corazón

todavía estuviera latiendo. Bouchut creía que, si un latido del corazón estaba ausente durante más

de dos minutos, una persona podía considerarse muerta. Ante la oposición que encontró, amplió el

plazo a cinco minutos, continuando con el criterio circulatorio para el diagnóstico de muerte, único

válido en aquel momento (1).

El Dr. Harvey Cushing, a principios del siglo XX, comenzó a observar que los pacientes con

patología cerebral morían por parada respiratoria y, consecuentemente, por colapso circulatorio. En

las décadas siguientes, se propuso que la pérdida de actividad eléctrica cerebral y el paro circulatorio

cerebral podían significar la muerte humana. Con el desarrollo de la ventilación mecánica, que

impidió el inevitable colapso circulatorio posterior al cese de la respiración espontánea, por primera

vez en la historia de la humanidad se hizo realidad la necesidad de diagnosticar la muerte utilizando

criterios neurológicos válidos(4).

En 1959 fueron divulgadas dos publicaciones que marcarían un antes y un después en la

caracterización de la ME. Primero, el grupo de Pierre Wertheimer especificó los criterios para la

"muerte del sistema nervioso" y, pocos meses después, Mollaret y Goulon (5) acuñaron el término

"coma dépassé", definido como un estado irreversible de coma y apnea que servía para tomar la

decisión médica de retirar la ventilación mecánica y dejar que el paciente entrara en parada

cardiorrespiratoria.

19

En 1963, el cirujano belga Guy Alexandre, utilizando criterios neurológicos por vez primera para diagnosticar la muerte, realizó el primer trasplante de un donante cuyo corazón aún latía, y en 1967 Christiaan Barnard realizó el primer trasplante de corazón de un donante que cumplía criterios de *coma dépassé*. Se trata del primer caso de la historia en el que se planteaba la donación en un paciente en el que la muerte no había sido diagnosticada por criterios circulatorios, sentando las bases de lo que sería, en años posteriores, el *boom* de la donación por parte de pacientes en muerte encefálica.

Un año después la Asamblea Médica Mundial, en la Declaración de Sydney (6) de 1964, diferenciaba el significado de muerte a nivel celular y tisular de la muerte de la persona, y enfatizaba que la determinación de la muerte seguía siendo responsabilidad del médico.

En 1968, el Comité Ad Hoc de la Escuela de Medicina de Harvard examinó la definición de ME e introdujo un nuevo paradigma de muerte basado en la situación de "coma irreversible" sin "actividad perceptible del sistema nervioso central"(7). Este concepto fue codificado en la ley estadounidense en la década de 1980 y finalmente se plasmó en las leyes estatales, aunque con variaciones locales. Factores como las credenciales de los médicos examinadores y el período de espera entre exámenes repetidos, según fuera necesario, se determinarían a discreción de cada Estado. En particular, Nueva Jersey y Nueva York son los únicos que permiten la excepción religiosa o moral a la ME. Sobre la base de diferentes estatutos legales y preferencias regionales, el concepto de ME se aplica de manera diferente en diferentes lugares.

Con el paso del tiempo fueron múltiples las sociedades científicas que se suscribieron a esta definición de ME, promoviendo la realización de guías de práctica clínica para homogeneizar el conocimiento y unificar los criterios. Estos conocimientos fueron refutados por la Academia Americana de Neurología en el año 2010 (8). La actualización más reciente ha sido publicada en el

año 2020 (9) dentro del proyecto *The World Brain Death Project* como una revisión actualizada propuesta por un panel multidisciplinar de expertos internacionales.

### 1.1. DEFINICIÓN DE MUERTE ENCEFÁLICA

La muerte cerebral implica la ausencia permanente de las funciones del tronco encefálico. Es un acontecimiento irreversible que consiste en el cese de las funciones cerebrales que rigen al individuo, incluida la capacidad del tronco encefálico para regular las actividades respiratorias y vegetativas. Este concepto permite la supervivencia de los tejidos y órganos de forma aislada, pudiendo ser mantenidos de forma artificial, si bien la función global integrada por el sistema nervioso queda abolida. Por lo tanto, la muerte del cerebro equivale a muerte completa del individuo, aun persistiendo la función individual de los sistemas, ya que el cerebro actúa como elemento integrador de las funciones críticas del organismo. La equivalencia de muerte cerebral con muerte está ampliamente aceptada, aunque no de manera universal (5).

#### 1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA MUERTE ENCEFÁLICA

En la mayor parte de las ocasiones, la muerte del tronco encefálico es la manifestación de una lesión catastrófica supratentorial. Un estudio reciente del año 2020 (10) informa de que en un país como Reino Unido, sólo 30 casos al año del total de muertes encefálicas se producen por lesión primaria del tronco encefálico. Hay tres formas diferentes en las que el tronco encefálico puede dejar de funcionar (11). La primera ocurre cuando una lesión ocupante de espacio supratentorial conduce al desplazamiento del tronco encefálico y a la pérdida de reflejos en dirección rostrocaudal. Se trata de pacientes con infartos isquémicos, hemorragias o traumatismos craneoencefálicos masivos. Este supuesto es el que se da con más frecuencia. La segunda se da cuando tanto las porciones supratentorial como infratentorial pierden función al mismo tiempo de forma irreversible, como después de un paro cardíaco y una lesión hipóxico-isquémica. También ocurre por edema cerebral

de origen tóxico. La tercera forma ocurre en un porcentaje pequeño de pacientes (estimado alrededor del 1.9 % (11) del total de fallecidos por muerte encefálica). Estos son pacientes con lesión primaria masiva del troncoencefálico o del cerebelo, y el mecanismo principal es típicamente la oclusión aguda de la arteria basilar o hemorragias graves de las estructuras afectas.

El mecanismo más importante de la ME implica el aumento de la presión intracraneal (PIC), que induce congestión venosa cerebral, edema cerebral, compresión e isquemia del tronco encefálico y, finalmente, el cese completo del flujo sanguíneo intracraneal. Progresa a necrosis aséptica y ausencia de captación de sangre por el tejido cerebral. En un estudio alemán (12) publicado en 2019 se recogían los datos de monitorización de presión intracraneal (PIC) y de presión de perfusión intracraneal (PPC) de pacientes en evolución a ME. Se halló que la PIC media fue de 103.5 mmHg en el momento de la ME, y la PPC media de -2.5 mmHg.

La isquemia inherente a la ME induce una serie de cambios hormonales, metabólicos y hemodinámicos. La isquemia pontina causa estimulación vagal y simpática, que se manifiesta como bradicardia, hipertensión y un patrón respiratorio irregular (conocido como "tríada de Cushing") que evoluciona a apnea. La isquemia afecta la hipófisis, el hipotálamo y el bulbo raquídeo, lo que da como resultado el fallo de los sistemas reguladores centrales, estimulación simpática predominante, pérdida de las vías simpáticas espinales y, después, de la denervación simpática (13).

Este proceso provoca un aumento de la liberación de catecolaminas en la circulación (conocida como "tormenta catecolaminérgica"): la concentración sérica de dopamina aumenta en un 800 %; la epinefrina en el 700 %; y la noradrenalina al 100 %. La tormenta simpática induce una vasoconstricción grave y la consiguiente hipertensión, taquicardia y aumento de la demanda de oxígeno del miocardio (14).

La conexión entre cerebro y corazón ha sido estudiada ampliamente para comprender su interrelación. Durante etapas iniciales del desarrollo, los sistemas nervioso autónomo y cardiovascular están funcionalmente interconectados desde la etapa embrionaria tardía en adelante, con ambos sistemas interactuando entre sí. El sistema nervioso simpático se desarrolla a partir de células de la cresta neural que migran a lo largo la vía ventromedial para formar una cadena simpática que se disgrega en ganglios, antes de diferenciarse en neuronas simpáticas. Las neuronas simpáticas cardíacas se localizan en los ganglios de la cadena paravertebral izquierda, específicamente en los ganglios estrellados, y en menor grado también la cervical media y la segunda ganglios torácicos. Durante el desarrollo, la disponibilidad de factores de crecimiento neurotróficos liberados del corazón regula finamente la distribución y maduración de procesos neuronales autonómicos. El corazón maduro está intensamente inervado, con ganglios cardíacos ubicados alrededor de las venas pulmonares y neuronas autonómicas que proyectan el corazón formando una red de fibras nerviosas a lo largo de la aurícula y del ventrículo. El acoplamiento funcional entre los procesos simpáticos y los cardiomiocitos se caracteriza por la presencia de vesículas de neurotransmisores y espacios intercelulares reducidos. Durante la estimulación nerviosa simpática posganglionar se libera noradrenalina desde varicosidades en las fibras simpáticas hacia el espacio intercelular a través de exocitosis dependiente de calcio. En estados de enfermedad asociados con disautonomía simpática, se produce aumento de noradrenalina liberada, neuropéptido Y y adrenalina, que regulan la liberación adicional del transmisor presináptico a través de una vía de retroalimentación positiva. Los neurotransmisores liberados activan los receptores beta y los receptores Y1 en la superficie de los cardiomiocitos, lo que lleva a un estado cronotrópico e inotrópico positivo (15). Este es el mecanismo que explica la aparición de arritmias relacionadas con la muerte encefálica mediante la liberación masiva de transmisores.

Después de la ME, tiene lugar una variedad de disfunciones y alteraciones fisiológicas en muchos sistemas, en particular el pulmonar (edema pulmonar, lesión pulmonar inducida por el ventilador), el termorregulador (hipotermia), el endocrino (diabetes insípida, hipoglucemia), el renal (lesión aguda) y el hematológico (coagulación intravascular diseminada). Además, se produce una importante respuesta inflamatoria sistémica debido a la regulación al alza de mediadores

proinflamatorios, que pueden poner en peligro la supervivencia del órgano donado después del

trasplante (13).

En adultos no hay informes publicados de recuperación neurológica después de un diagnóstico

de ME. Rara vez se mantiene la función cardiaca más de unos pocos días antes de que le siga la parada

cardiorrespiratoria. En una serie (16), todos los pacientes que cumplían los criterios clínicos de

muerte encefálica sufrieron asistolia cardíaca a pesar del soporte cardiorrespiratorio completo, el

97 % dentro de los siete días. Según ese mismo estudio, la mayoría de los médicos sienten que el

diagnóstico de muerte encefálica es dudoso frente a una estabilidad clínica prolongada.

Una serie antigua de casos (17) publicó 175 casos de pacientes que permanecieron con latido

cardíaco más de una semana después del diagnóstico de ME. En esta serie, 80 pacientes

permanecieron dos semanas; 44, cuatro semanas; 20, dos meses, y 7 llegaron a seis meses. Aquellos

con latido cardiaco durante más tiempo eran muy jóvenes (dos recién nacidos). Sin embargo, se puso

en tela de juicio la validez de las fuentes y los diagnósticos de muerte cerebral en estos pacientes.

Hay, al menos, un caso de una niña de 13 años en ME bien documentada que permanece con soporte

vital durante más de cuatro años (18) (19).

El diagnóstico diferencial debe llevarse a cabo con algunas patologías que conducen a un

coma profundo que puede simular la ME, a saber:

Síndrome de enclaustramiento (20).

Parálisis neuromuscular, como se encuentra en polineuropatías agudas graves como el

síndrome de Guillain-Barré (algunos también pueden tener disfunción autonómica,

incluida la arreflexia pupilar) o con agentes bloqueadores neuromusculares.

Hipotermia.

• Intoxicación por drogas.

24

El síndrome de enclaustramiento es consecuencia de una lesión focal en la base de la protuberancia, generalmente por oclusión embólica de la arteria basilar. Si bien la conciencia se conserva, el paciente no puede mover los músculos de las extremidades, el tronco o la cara, pero sí se mantienen intactos el parpadeo voluntario y los movimientos oculares. Se ha creído erróneamente que los pacientes con este síndrome están inconscientes. Por este motivo, los pacientes con patología primaria del tronco encefálico que se cree afectados de ME deben ser examinados cuidadosamente para asegurarse de que no estén bloqueados.

Las otras entidades enumeradas, así como otros posibles imitadores de ME (p. ej., encefalopatía metabólica), pueden producir un examen neurológico consistente con ME, pero no deben confundirse con ella si se aplican los otros criterios.

## 1.3.LEGISLACIÓN SOBRE MUERTE ENCEFÁLICA.

El concepto de ME se describió por primera vez en 1959 y sentó un precedente en la medicina al abrir una nueva puerta a la donación de órganos. Es precisamente su estrecha implicación en el proceso de donación lo que ha hecho que su regulación requiera una cuidada y estudiada legislación lejos de todo atisbo de duda. Si bien la mayoría de los países tienen una legislación propia para la ME, los protocolos para el diagnóstico no son universales y, a menudo, están ausentes, particularmente en países de bajos ingresos y en aquellos sin una red de trasplantes organizada. Incluso entre países con un protocolo de diagnóstico organizado existe una variación sustancial en los criterios que se utilizan.

En España, las primeras cuestiones legales sobre el diagnóstico de ME enfocado al proceso de donación de órganos se remontan a la Ley 30/1979, sobre extracción y trasplante de órganos. En ella se establecían los requisitos para la cesión, extracción, conservación, intercambio y trasplante de órganos humanos con fines terapéuticos; esta Ley fue desarrollada por el Real Decreto 426/1980, que regulaba las condiciones del personal y los centros sanitarios y los principios éticos que debían seguirse en la donación en ME y el trasplante de órganos. Los progresos científicos y técnicos llevaron a la derogación de dicha Ley por el Real Decreto 2070/1999, por el que se regulaba la coordinación territorial e incorporaba novedades como la donación tras la muerte por parada cardiorrespiratoria, con implicaciones en la preservación, los avances tecnológicos en el diagnóstico de la ME o el funcionamiento de las organizaciones estatales y autonómicas dedicadas a la coordinación, el rápido intercambio de información y la supervisión y evaluación de las actividades, habida cuenta de la creciente complejidad organizativa.

En los años posteriores, y con la plena entrada de España en la Unión Europea, fueron sucediéndose leyes para adecuar los protocolos a las novedades fruto del desarrollo científico y tecnológico, en un intento por actualizar y mejorar una red de trasplantes plenamente establecida. Cabe destacar la Ley 41/2002, cuyo fin era completar y ampliar lo ya recogido en 1986 o las

Leyes 16/2003 y 44/2003 donde destaca el papel del coordinador como figura con responsabilidad en el proceso trasplantador, implicado en la garantía de calidad y seguridad de los órganos.

En concreto, y en relación con la ME y su diagnóstico fidedigno, se elabora en el año 2012 el Real Decreto 1723/2012, que consta de nueve capítulos y tres anexos. En estos tres anexos se recogen los requisitos técnicos que son necesarios para llevar a cabo un diagnóstico válido de muerte que permita que esos órganos sean donados. También recoge qué tipo de centros son los adecuados para llevar a cabo el proceso y su autorización formal. Dentro del anexo A, en el apartado "Protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la obtención de órganos de donantes fallecidos" (21), se enumera en qué circunstancias es preciso llevar a cabo pruebas complementarias a la exploración clínica para confirmar el diagnóstico de ME; los puntos 1 y 2 de este apartado, por su pertinencia, se citan a continuación:

"Protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la obtención de órganos de donantes fallecidos.

- 1. Diagnóstico y certificación de muerte: El diagnóstico y certificación de la muerte de una persona se basará en la confirmación del cese irreversible de las funciones circulatoria y respiratoria o de las funciones encefálicas (muerte encefálica), conforme establece el artículo 9 del presente real decreto.
- 2. Diagnóstico de muerte por criterios neurológicos (muerte encefálica)
  - 1. Condiciones diagnósticas: Coma de etiología conocida y de carácter irreversible. Debe haber evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva en el sistema nervioso central compatible con la situación de muerte encefálica.
  - 2. Exploración clínica neurológica.
    - a) El diagnóstico de muerte encefálica exige siempre la realización de una exploración neurológica que debe ser sistemática, completa y extremadamente rigurosa.
    - b) Inmediatamente antes de iniciar la exploración clínica neurológica, hay que comprobar si el paciente presenta:

- 1.º Estabilidad hemodinámica.
- 2.º Oxigenación y ventilación adecuadas.
- 3.º Temperatura corporal superior a 32ºC, y en niños de hasta 24 meses de edad, superior a 35ºC. Sin embargo, con el fin de mantener la estabilidad clínica durante la exploración, se recomienda una temperatura corporal superior a 35ºC en todos los casos.
- 4.º Ausencia de alteraciones metabólicas y endocrinológicas, que pudieran ser causantes del coma.
- 5.º Ausencia de sustancias o fármacos depresores del sistema nervioso central, que pudieran ser causantes del coma.
- 6.º Ausencia de bloqueantes neuromusculares.
- c) Los hallazgos fundamentales en la exploración neurológica son los siguientes:
  - 1.º Coma arreactivo, sin ningún tipo de respuesta motora o vegetativa al estímulo algésico producido en el territorio de los nervios craneales; no deben existir posturas de descerebración ni de decorticación.
  - 2.º Ausencia de reflejos troncoencefálicos (fotomotor, corneal, oculocefálicos, oculovestibulares, nauseoso y tusígeno).
  - 3.º Ausencia de respuesta al Test de Atropina. Tras la administración intravenosa de 0,04 mg/Kg de sulfato de atropina no debe existir un incremento superior al 10 % de la frecuencia cardíaca basal.
  - 4.º Apnea, demostrada mediante el «test de apnea», comprobando que no existen movimientos respiratorios torácicos ni abdominales cuando la PCO2 en sangre arterial sea superior a 60 mm de Hg.
- d) La presencia de actividad motora de origen espinal espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de la muerte encefálica.

- e) Condiciones que dificultan el diagnóstico clínico de muerte encefálica. Determinadas situaciones clínicas pueden dificultar o complicar el diagnóstico clínico de muerte encefálica, al impedir que la exploración neurológica sea realizada de una forma completa o con la necesaria seguridad. Tales condiciones son:
  - 1.º Pacientes con graves destrozos del macizo craneofacial o cualquier otra circunstancia que impida la exploración de los reflejos troncoencefálicos.
  - 2.º Intolerancia al test de apnea.
  - 3.º Hipotermia (temperatura corporal inferior o igual a 32 ºC).
  - 4.º Intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central.
- 3. Período de observación. El período de observación debe valorarse individualmente, teniendo en cuenta el tipo y gravedad de la lesión causante, así como las pruebas instrumentales realizadas. Siempre que el diagnóstico sea exclusivamente clínico, se recomienda repetir la exploración neurológica según los siguientes períodos:
  - a) A las seis horas en los casos de lesión destructiva conocida.
  - b) A las veinticuatro horas en los casos de encefalopatía anóxica.
  - c) Si se sospecha o existe uso de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, el período de observación debe prolongarse, a criterio médico, de acuerdo a la vida media de los fármacos o sustancias presentes y a las condiciones clínicas y biológicas generales del paciente.

Los períodos de observación reseñados pueden acortarse o incluso omitirse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico realizadas (ver apartado 4).

- 4. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico.
  - a) Desde un punto de vista científico, no son obligatorias, excluyendo las siguientes situaciones:
    - 1.º Las referidas en el apartado 2.e.
    - 2.º Ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por neuroimagen.
    - 3.º Cuando la lesión causal sea primariamente infratentorial.

Sin embargo, con el fin de complementar el diagnóstico y acortar el período de observación, sería recomendable la realización de alguna prueba instrumental. En el caso particular de que la etiología causante del coma sea de localización infratentorial, la prueba instrumental a realizar debe demostrar la existencia de lesión irreversible de los hemisferios cerebrales (electroencefalograma o prueba de flujo sanguíneo cerebral).

- b) El número y tipo de test diagnósticos instrumentales a utilizar debe valorarse de forma individual, atendiendo a las características particulares de cada caso y a las aportaciones diagnósticas de las técnicas empleadas. Las pruebas instrumentales diagnósticas son de dos tipos:
- 1.º Pruebas que evalúan la función neuronal:
  - a) Electroencefalografía.
  - b) Potenciales evocados.
- 2.º Pruebas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral:
  - a) Arteriografía cerebral de los 4 vasos.
  - b) Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).

c) Angiografía cerebral mediante Tomografía Computerizada multicorte, con o

sin estudio de perfusión cerebral.

d) Angiografía cerebral mediante Resonancia Magnética Nuclear.

e) Angiogammagrafía cerebral con radiofármacos capaces de atravesar la

barrera hematoencefálica intacta.

f) Sonografía doppler transcraneal.

Para el diagnóstico de muerte encefálica y si así lo permiten los avances científicos y técnicos

en la materia, se podrá utilizar cualquier otra prueba instrumental no incluida en la relación

previa, siempre que acredite absoluta garantía diagnóstica.

5. Diagnóstico de muerte encefálica no complicado: Ante un coma de causa conocida, y una

vez excluida la existencia de situaciones que pudieran dificultar el diagnóstico clínico

(apartado 2.e), un paciente que presente una exploración clínica de muerte encefálica y una

prueba instrumental de soporte diagnóstico concluyente, puede ser diagnosticado de muerte

encefálica, sin ser preciso esperar el período de observación a que hace referencia el

apartado 3.

6. Diagnóstico de muerte encefálica en situaciones especiales: en aquellas condiciones clínicas

en las que existen circunstancias que dificultan o complican el diagnóstico clínico (apartado

2.e), cuando no haya lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por

neuroimagen y cuando exista una lesión causal que sea primariamente infratentorial, además

de la exploración neurológica deberá realizarse, al menos, una prueba instrumental de soporte

diagnóstico confirmatoria.

7. Recién nacidos, lactantes y niños.

31

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA GAMMAGRAFÍA PORTÁTIL FRENTE AL DOPPLER TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE MUERTE ENCEFÁLICA

> a) El diagnóstico clínico de muerte encefálica en recién nacidos, lactantes y niños se basa en los mismos criterios que en los adultos, aunque con algunas peculiaridades. La exploración neurológica en neonatos y lactantes pequeños debe incluir los reflejos de succión y búsqueda. En neonatos, especialmente los pretérmino, la exploración clínica debe repetirse varias veces, ya que algunos reflejos del tronco pueden no haberse desarrollado o ser de incipiente aparición, lo que hace a estos reflejos muy vulnerables. A su vez, en los niños de hasta 24 meses de edad, la exploración clínica para el diagnóstico de muerte encefálica se realizará previa comprobación de que se cumple la exigencia de temperatura corporal especificada en el apartado 2.b.

- b) Cuando se utilicen pruebas instrumentales de soporte diagnóstico en los niños, se tendrán en cuenta las peculiaridades técnicas de los mismos. Por tanto, las pruebas deberán ajustarse a la edad, a las condiciones clínicas y a los estándares y recomendaciones internacionales de las diferentes sociedades científicas.
- c) El período de observación recomendado varía con la edad y con las pruebas instrumentales realizadas:
  - 1.º Neonatos pretérmino: aunque no existen quías internacionalmente aceptadas, se recomienda un período de observación de 48 horas. Este período de observación podrá acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico realizadas, y podrá omitirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre, de forma inequívoca, ausencia de flujo sanguíneo cerebral.
  - 2.º Neonatos (desde la 37 semana de gestación hasta los 30 días de edad): 24 horas. Este período de observación podrá acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico realizadas y podrá omitirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre, de forma inequívoca, ausencia de flujo sanguíneo cerebral.

3.º Niños de más de 30 días hasta 24 meses de edad: 12 horas. Este período de observación podrá acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico realizadas y podrá omitirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre, de forma inequívoca, ausencia de flujo sanguíneo cerebral".

## 1.4. SITUACIÓN INTERNACIONAL PARA DIAGNÓSTICO DE ME

Existe variabilidad entre países a la hora de establecer sus protocolos diagnósticos de ME. No existe un consenso mundial que garantice que un paciente haya fallecido en diferentes países. Esto ha sido reflejado en estudios recientes (30)(31)(32) en los que exponen las diferencias entre ellos. Cultura, religión, creencias, tradiciones y desarrollo de la medicina en cada país son las causas de esta variabilidad.

En el estudio de 2020 que evalúa el uso de test complementarios para diagnóstico de ME en el mundo (30), fueron revisados los protocolos de los 155 países que formaron parte de este estudio. Se halló que en 53 países de los invitados a participar no existían protocolos para el diagnóstico de ME. Asimismo, se halló que no existía unanimidad no sólo en qué tipo de test emplear, sino tampoco en su interpretación. En referencia a la angiografía, de los 56 protocolos que la incluían, 35/56 (63 %) proporcionaron detalles sobre la realización del estudio y 29/56 (52 %) sobre su interpretación; 13/56 (23 %) no proporcionaron ningún detalle. El detalle al que se apuntaba con más frecuencia con respecto a la técnica fue la necesidad de inyectar contraste tanto en la arteria carótida como en la vertebral (27/56; 48 %), mientras que para la interpretación fue que no debía haber relleno de los vasos intracraneales (21/56; 38 %). Se proporcionó información contradictoria con respecto a la aceptabilidad de la visualización de los senos venosos: los protocolos de cuatro países indicaron que estaba permitida su valoración, mientras que uno indicó que no era consistente con el diagnóstico de ME. Los protocolos de seis países requerían la realización rutinaria de dos angiogramas separados por 15 a 30 minutos para declarar la ME, mientras que otro país especificaba que se necesitaba un segundo angiograma en el contexto de hipotermia < 32 °C. Cuatro países etiquetaron la angiografía convencional como el gold standard de las pruebas auxiliares para ME.

De los 24 protocolos que incluían TC y los 12 protocolos que incluían RMN, la mitad contenía información sobre la realización e interpretación del estudio. Aunque los detalles fueron limitados, un mayor porcentaje de protocolos ofrecía orientaciones sobre el momento de la inyección de contraste en relación con la adquisición de imágenes y los requisitos de presión arterial en pacientes

que recibieron TC en comparación con los que recibieron RMN. La puntuación para evaluar el flujo intracraneal solo se mencionó en un protocolo de TC. La ausencia de flujo sanguíneo intracraneal se describió en menos de la mitad de los protocolos de TC (43 %) y sólo cuatro de los 12 protocolos (25 %) para RMN. En particular, el protocolo de Alemania indicó que el TC solo se validó en adultos, y el protocolo de Polonia restringió el uso de TC a pacientes mayores de doce años, pero otros protocolos no mencionan restricción de edad para su realización. Hubo protocolos que cuestionaron la utilidad de estas dos pruebas para diagnóstico de ME.

Haciendo referencia al empleo de los estudios de flujo mediante medicina nuclear, 37 protocolos incluyeron un estudio de este tipo. De ellos, la mitad proporcionó alguna información sobre el desempeño/interpretación del estudio [16/37 (43 %) y 18/37 (49 %), respectivamente], pero un tercio [13 (35 %)] no incluía ninguna instrucción. La información incluida con más frecuencia sobre la técnica abordó la selección del isótopo para la inyección intravenosa (30 %), pero el isótopo recomendado era inconsistente. Sólo el protocolo de Alemania incluía medidas cuantificables para su interpretación. Aunque está incluido en el protocolo de México, se señaló que se necesita más investigación en una gran serie de pacientes para validar su utilidad.

De los 44 protocolos que incluían DTC, 21/44 (48 %) proporcionaron detalles sobre el rendimiento del estudio y 24/44 (55 %) incluyeron información sobre la interpretación de los resultados. El número de TCD necesarios para determinar la ME varió de uno hasta tres. Hubo discordancia entre los protocolos acerca de si la señal ausente es consistente con ME; otros protocolos indicaron que este hallazgo podría usarse para determinar ME en ciertas circunstancias, pero otros indicaron que el DTC es confiable para determinar ME en presencia de una señal acústica. El protocolo de México establecía que la única función del TCD en la determinación de ME era orientar a los médicos sobre cuándo realizar una angiografía convencional, pero no como método para diagnóstico por sí solo.

De los 56 protocolos que incluían EEG, 31/56 (55 %) proporcionaron detalles sobre el rendimiento y 37/56 (66 %) incluyeron información sobre interpretación, no siendo así en 16/56 (29 %). Los protocolos de Portugal y Qatar se refirieron a las pautas para la interpretación de EEG creadas por la American Electrographic Society. Hubo discrepancias en cuanto a la duración de la técnica. Un 39 % de los protocolos indicaron que el estudio debería durar 30 minutos, unos (9 %) señalaron que debería durar 20 minutos y otro especificó que el estudio debería durar al menos 10 minutos. Un protocolo indicaba que debía tener una duración de 20 minutos para mayores de 6 años y de 30 minutos para menores de 6 años. La cantidad de EEG que debían realizarse también era inconsistente; 10/56 protocolos (18 %) requirieron dos EEG, pero 6/56 (11 %) sólo requirieron un EEG. En los protocolos que requerían dos EEG, el tiempo entre EEG osciló entre 4 y 72 h. El número de electrodos solo se especificó en 16/56 (29 %) protocolos; entre estos, el requisito mínimo variaba. El protocolo de Austria nombró al EEG como el estudio de primera línea para diagnóstico de ME.

El uso de potenciales evocados también resultado controvertido. Describieron el desempeño 7/17 (41 %) y abordaron la interpretación de los potenciales auditivos 10/17 (59 %), mientras que 5/17 (29 %) no incluyen ningún detalle de estos. Las contraindicaciones para su uso se describieron en 5/17 (29 %) protocolos. Hubo acuerdo en estos protocolos en que, en el contexto de una lesión del nervio acústico, hemotímpano o lesión infratentorial primaria, estos no deben usarse para diagnóstico de ME. Hubo desacuerdo sobre si era aceptable usar potenciales acústicos en un paciente con fármacos depresores del SNC, con respuestas tan dispares como considerarlo una negativa en unos países hasta no encontrar contraindicación en otros. Algunos países consideran necesario realizar EEG junto con los potenciales auditivos para evaluar la función supratentorial. Algunos protocolos indicaron que la utilidad de los potenciales acústicos para la determinación de ME sigue sin estar clara, no recomendando su empleo.

De los 16 protocolos que incluyeron el uso de potenciales somatosensoriales, sólo la mitad proporcionaron detalles sobre el desempeño y sobre su interpretación; 5/16 (31 %) no proporcionaron detalles sobre el estudio. Los criterios para determinar que el estudio era consistente con ME variaron: 7/16 (44 %) protocolos señalaron que la prueba sólo era válida en ausencia de lesión en la médula cervical o los nervios del brazo; 4/16 (25 %) protocolos especificaron que debe haber abolición bilateral de N20 para que se determine la ME. En un caso eran permitidos los sedantes mientras que en otro debían excluirse antes de realizar el estudio. En dos protocolos señalaron que la utilidad de los potenciales somatosensoriales para determinar la ME es limitada. El uso de los potenciales evocados visuales, por su parte, sólo se incluyó en 2 protocolos, mientras que en otro país recogen la necesidad de estar abolidos bilateralmente junto con un EEG compatible para certificar la ME.

Atendiendo a esta variabilidad entre países, los autores apelan a la necesidad de establecer un acuerdo común en un proyecto internacional bautizado como "The World Brain Death Project (9). En este consenso de expertos de diferentes países exponían tanto la correcta realización de la exploración física minuciosa como las diferentes opciones diagnósticas mediante test complementarios.

## 1.5. TIPOS DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como se ha mencionado anteriormente, según recoge la ley española por Real Decreto 1723/2012 (apartado 2.e del mismo) es preciso recurrir a pruebas complementarias que refuten el diagnóstico clínico de ME, junto con una rigurosa exploración física compatible en algunos casos particulares. Podemos dividir las pruebas diagnósticas que habitualmente se emplean para el diagnóstico en dos grandes grupos, aquellas que evalúan la función neuronal, que se considera abolida en la ME, y las que valoran el flujo sanguíneo cerebral, que debe estar ausente para establecer un diagnóstico definitivo de ME y diagnosticar la parada circulatoria cerebral (PCC).

Las implicaciones del retraso en el diagnóstico son de gran envergadura, pues afectan, en primer lugar, a la familia del paciente, dilatando el dolor que supone la incertidumbre sobre su situación clínica, y posteriormente puede conllevar la pérdida de órganos para donación, así como el empleo de recursos médicos de gran valor. Los resultados de un estudio multicéntrico de 1996 mostraron que el 6 % de los donantes potenciales de órganos presentaron una parada cardíaca durante el período de observación obligatorio (22), con la consiguiente pérdida de dichos órganos. Esto pone de manifiesto que acortar el tiempo de observación mediante el empleo de test tiene un gran impacto en el proceso de donación. De igual modo, ha habido publicaciones sobre casos excepcionales en los que los resultados de las pruebas complementarias pueden retrasar incluso más este diagnóstico. En relación con los familiares del fallecido, en el último consenso sobre diagnóstico de ME (9) se recoge que uno de los casos en los que resulta útil la realización de test complementarios para favorecer la comprensión de este proceso es en aquellos casos en que la familia muestre reticencia o incertidumbre ante este diagnóstico.

Es preciso recordar que ninguno de los test empleados tiene una sensibilidad y especificidad del 100 %, por lo que la tasa tanto de falsos positivos como negativos variará en función de la naturaleza del test aplicado y las características del paciente observado. En 1992 se realizó un estudio (23) publicado en la revista *Intensive Care Medicine* que trataba de encontrar el mejor test diagnóstico sometiendo a 50 pacientes con exploración clínica compatible con ME a diferentes pruebas

complementarias. Fueron sometidos a EEG, potenciales evocados, ecografía DTC y angiografía. En la mayoría de los casos, los resultados de las pruebas técnicas coincidieron con los signos clínicos y sugirieron muerte encefálica. Sin embargo, en un paciente fallecido, el EEG reveló una clara actividad bioeléctrica. En 6 casos existían dudas sobre si el EEG era isoeléctrico; en 3 de los 6 casos la actividad cerebral pudo haber estado presente. En 31 de 42 pacientes, la ecografía DTC mostró un patrón típico de paro circulatorio intracraneal y en 9 de 42 no pudo revelar un patrón que sugiriese el cese del flujo sanguíneo cerebral. En 4 pacientes se registraron potenciales evocados acústicos ya compatibles con muerte cerebral 2-3 días antes del paro circulatorio intracraneal. En 2 pacientes con EEG isoeléctrico y ausencia de potenciales, el DTC demostró perfusión residual. Se concluyó que para llevar a cabo un diagnóstico fiable de muerte cerebral se requiere la demostración angiográfica de la ausencia de flujo sanguíneo intracraneal, habida cuenta de los falsos resultados que pueden dar las pruebas complementarias más empleadas en ese momento.

Del mismo modo, un estudio de 1995 (24) describía hallazgos dudosos en la sonografía transcraneal. Arrojó un resultado de flujo normal en 2 pacientes, en los que, si únicamente atendemos a estos datos, el diagnóstico se hubiera podido retrasar, así como en el caso del EEG en el que encontraron 7 pacientes con actividad eléctrica presente en el paciente fallecido.

Ya en 2000 se publicó en *Clinical Nuclear Medicine* (25) un artículo en el que se encontró evidencia de perfusión cerebral en el 17 % de los 23 pacientes en los que la exploración clínica había sido congruente con ME, determinando un 83 % de sensibilidad de la clínica frente a la gammagrafía de perfusión cerebral. Estos islotes de tejido cerebral aparentemente viable no parecen tener función significativa y, en la mayoría de los casos, probablemente no perdurarían por mucho tiempo de repertirse la prueba, pero no permiten establecer el diagnóstico definitivo.

En relación con el test de atropina, que el artículo de revisión sobre diagnóstico de ME (26) introduce, según su categorización, como otro tipo de test complementario, su utilización resulta

controvertida y su empleo no está estandarizado. Esto se debe a que el núcleo vagal motor dorsal se encuentra en el bulbo raquídeo, con lo que la prueba proporciona una evaluación limitada de la función medular caudal. Aunque ésta es probablemente una de las últimas funciones que se pierden, la prueba proporciona una evaluación muy restringida de la función del tronco encefálico y no ha sido ampliamente validada. El Real Decreto 1723/2012 hace referencia a su empleo en el punto 2.2, letra c), dentro de la exploración neurológica y, en el caso de la legislación española, sí es obligatoria su realización para determinar el diagnóstico clínico, independientemente de que se lleven a cabo o no test complementarios.

En relación con la variabilidad de la exploración clínica y los test complementarios, no sólo no existe uniformidad en la comunidad médica mundial, sino que dentro de un mismo centro no todas las exploraciones se realizan con rigurosidad. Así lo quisieron demostrar un grupo de neurólogos estadounidenses en un estudio (27) publicado en la revista Neuroscience Journal, en el que pretendían comprobar si en su centro de trabajo en un Hospital universitario se cumplían de forma estricta las guías americanas elaboradas para el correcto diagnóstico de ME. De forma retrospectiva recogieron durante 4 años los datos referentes a la exploración clínica y a los test complementarios empleados, obteniendo como resultados que sólo un 76.3 % de los pacientes fallecían con una exploración física completa. El test de apnea sólo fue realizado en un 39.3 % de los casos. Dentro de la exploración clínica, lo más examinado fue el reflejo pupilar en un 93 % de las ocasiones, mientras que los reflejos menos valorados fueron el reflejo oculovestibular y el oculocefálico (ambos en un 77.6 %). A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo en el que parte de la información haya podido perderse, queda clara la limitación de la exploración clínica como único método para el diagnóstico de ME, y más aún cuando no se lleva a cabo de forma rigurosa. La utilidad de las pruebas complementarias a la hora de establecer este diagnóstico cobra importancia cuando no toda la información clínica puede ser recabada.

Uno de los hallazgos durante la exploración clínica que puede suscitar dudas en el observador, sobre todo si no es experto en su realización, son los movimientos involuntarios en el individuo en

ME. En una guía de práctica clínica (8) sobre determinación de ME publicada en la revista *Neurology* se recogen resultados de diferentes estudios en los que describieron movimientos espontáneos y reflejos en pacientes que cumplían los criterios de muerte cerebral. Estos incluyeron mioquimia facial, temblor de dedo bilateral transitorio, movimientos repetitivos de las piernas, microtremor ocular y constricción y dilatación cíclicas en pupilas fijadas a la luz. En otro estudio se encontró que hasta un 55 % de los pacientes tenía reflejos plantares persistentes, ya sea en flexión o en "flexión ondulante del dedo inducida por estimulación". Otro estudio documentó la sinergia de la flexión plantar y la flexión bilateral, que persistió durante 32 horas después de la determinación de la muerte cerebral. Un estudio multicéntrico realizado en Argentina (28) aplicó un protocolo estandarizado para provocar reflejos mediante estímulos en 107 pacientes en progresión a ME antes y después de realizar pruebas de apnea, y observó varios tipos de movimientos reflejos, siendo el más frecuente el de flexión plantar.

Otros estudios (29) sugirieron que el ventilador puede detectar pequeños cambios en la presión de las tubuladuras y proporcionar una respiración que podría sugerir un esfuerzo respiratorio del paciente que en realidad no existe. Este fenómeno es más común en los ventiladores actuales y en los pacientes que han llevado drenajes torácicos. Los cambios en la presión transpleural de los latidos del corazón también pueden activar el ventilador haciendo de trigger inspiratorio y abriendo la válvula inspiratoria que desencadena la ventilación. Estos estudios sugieren que la determinación de la apnea puede evaluarse de manera fiable solo desconectando el ventilador, pero el hecho no conocer este fenómeno puede conllevar un retraso en el diagnóstico de ME al demorar una exploración física completa al considerar que aún existe estímulo respiratorio.

Idealmente, las pruebas auxiliares (30) verdaderamente confirmatorias para la ME deben cumplir con los siguientes criterios:

1. No debe haber falsos positivos —es decir, cuando la prueba confirma la ME, ninguna persona puede recuperarse ni tiene el potencial de recuperarse—.

- 2. La prueba debe ser suficiente por sí sola para establecer que se da o no la ME —es decir, si hay destrucción total e irreversible del tronco encefálico o de todo el cerebro.
- 3. La prueba no debe ser susceptible a factores de confusión tales como efectos de fármacos o alteraciones metabólicas.
- 4. La prueba debe estar estandarizada en tecnología, técnica, y clasificación de resultados.
- 5. La prueba debe estar disponible, ser segura y aplicarse fácilmente.
- 6. Las pruebas deben ser aplicables dentro de cualquier UCI, y la técnica debe ser fiable y dominada sin dificultad.

Ningún test, como ha sido reflejado en la literatura en múltiples ocasiones, es 100 % efectivo a la hora de establecer un diagnóstico correcto de ME. A continuación, se exponen los principales test diagnósticos en función de aquello que evalúan. Cabe recordar que la legislación española no tiene entre sus funciones decir al clínico cuál de los test debe emplear, sino que corresponde al facultativo escoger qué métodos emplear según disponibilidad y adecuación de los mismos a cada tipo de paciente.

## 1.5.1. PRUEBAS QUE EVALÚAN LA FUNCIONAL NEURONAL

- Electroencefalografía. Se trata de la prueba más empleada en la declaración de ME (31). Sigue siendo recomendado en los Estados Unidos y es una parte esencial de los criterios para el diagnóstico de ME en niños (32). Cuando la monitorización con EEG revela supresión de los voltajes de forma generalizada, puede decantar a los médicos a considerar ME, especialmente cuando la actividad es menor que 2  $\mu$ V / mm. Sin embargo, el EEG está demasiado limitado anatómica y fisiológicamente para ser una herramienta muy útil (30). Los registros de EEG suman los potenciales sinápticos de las grandes capas de células del neocórtex cerebral inmediatamente debajo del electrodo del cuero cabelludo. Se estima que los potenciales sinápticos deben ocupar más de 6 cm² de corteza para ser "visto" por un electrodo de cuero cabelludo. Por tanto, el EEG no registra estructuras subcorticales, como el tronco encefálico o el tálamo, y ofrece sólo información que se limita a la superficie cerebral. Además, no todas las frecuencias de EEG se capturan de forma precisa: depende de las características

y especificaciones de registro de la máquina y se interfiere por la atenuación del cráneo (frecuencias de menos de 0,5 Hz y superior a 35 Hz). Debido a la especificidad de la información recogida, limitada a las grandes capas de células de la corteza cerebral (que son las que generan la señal eléctrica), el EEG puede ser difusamente plano o isoeléctrico ( $<2~\mu V$  / mm) en presencia de neuronas viables en el tronco encefálico y en otros lugares a los que no tiene acceso este tipo de prueba por las características ya descritas.

Algunos pacientes pueden permanecer en un estado vegetativo indefinido con un EEG plano, pero claramente no en ME. Además, en raras ocasiones la actividad del EEG puede permanecer positiva durante algunos días a pesar de muerte confirmada por otros medios del tronco encefálico. Otro de los elementos que tener en cuenta a la hora de su interpretación es que es vulnerable a factores de confusión: puede ser plano o isoeléctrico en una sobredosis masiva de barbitúricos o en anestesia profunda, condiciones que son completamente reversibles y que no desembocan necesariamente en ME. Por lo tanto, pueden darse circunstancias muy diversas, tanto así que existe una doble disociación en el sentido de que la actividad de EEG puede estar ausente sin ME (falsos positivos), y de forma opuesta, estar presente en pacientes que cumplen los criterios de ME (falsos negativos para el concepto de muerte del tronco encefálico). Además, en el entorno eléctrico hostil de la UCI, algunas señales eléctricas pueden interferir con el registro durante la realización de la prueba (más falsos negativos).

En el consenso de expertos sobre diagnóstico de ME de 2020 (9) se sugiere que este tipo de test ya no se use de forma rutinaria como una prueba complementaria en adultos, pero que puede ser necesario si así lo exigen las leyes o políticas regionales, o si existe contraindicación para la realización de otro tipo de pruebas, por ejemplo en el caso de un cráneo abierto por fractura, craniectomía descompresiva o fontanela abierta en bebés. En caso de usarse, el EEG se debe utilizar junto con los potenciales auditivos, somatosensoriales y del tronco encefálico. Debe interpretarse de acuerdo con criterios regionales para obtener un resultado acorde a la normativa vigente en cada

escenario. En este trabajo se le asigna una sensibilidad variable entre el 53-80 %, y una especificidad del 4-97 %.

- **Potenciales evocados**. Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico tienen una utilidad limitada como pruebas auxiliares (33) (34). Las referencias bibliográficas se remontan a los años 90, cuando ya se exponían las dificultades que conlleva su empleo por su baja capacidad para el diagnóstico de ME por sí mismo. En los PESS, la ausencia bilateral de la respuesta de la corteza sensorial parietal (N19-P22) en respuesta a la estimulación del nervio mediano apoya la ME. La ausencia de respuestas del tronco encefálico a un estímulo auditivo (Ondas III a V) en presencia de una respuesta coclear conservada (Onda I) es necesaria para que un resultado de potenciales evocados auditivos apoye el diagnóstico de ME (35).

Cada prueba activa una vía sensorial diferente que se extiende más allá del tronco del encéfalo, dirigiéndose hacia distintos puntos de la corteza cerebral. Sin embargo, se trata de vías restringidas y muy específicas. Los PE no prueban la integridad funcional de otras estructuras del sistema nervioso central (SNC). Tanto para los PESS como para los PE auditivos, las lesiones proximales, incluidas las que se encuentran fuera del SNC, pueden eliminar la respuesta cortical. En determinados casos ha sido publicada la utilidad de los PE auditivos como ayuda en el diagnóstico cuando los PESS y los visuales no logran llegar a un diagnóstico, aportando hasta un 30 % más de sensibilidad usados en combinación, según series de casos (34). Sin embargo, el requisito de una onda I intacta en el estudio de los PE auditivos limita su aplicabilidad, ya que el órgano terminal coclear se daña con frecuencia en los traumatismos craneoencefálicos graves.

A diferencia de las señales de EEG, las vías estudiadas por los PESS y los PE auditivos se ven mínimamente afectados por los fármacos sedantes y anestésicos, algo que mejora su capacidad de diagnóstico libre de factores confusionales, como ha sido estudiado en animales tratados con

barbitúricos en altas dosis (36). Sin embargo, la hipotermia, los fármacos y las alteraciones metabólicas pueden afectar los potenciales somatosensoriales y auditivos medios y tardíos.

En un estudio donde revisan su afectación por factores ambientales y metabólicos (37) determinan que el EEG y los PE se pueden utilizar para diferenciar los comas debidos a lesiones estructurales de los de origen metabólico, así como para confirmar la ME. Algunos estudios abogan por el uso de la combinación de PE auditivos y PESS junto con EEG, ofreciendo una mayor garantía de un diagnóstico preciso de ME (34). En este último estudio se llevó a cabo una serie de pruebas de electrofisiología a 130 pacientes con ME clínica (edades de 8 a 77 años) que mostró que los PE auditivos proporcionaron información en un 29,2 %. Sirvió para confirmar el diagnóstico en un 24,6 %, demostrando su escaso rendimiento a la hora de establecer por sí solos un diagnóstico eficaz. Otro estudio de cohortes (38) con 181 pacientes comatosos halló que las respuestas P14 en el estudio de los PESS estaban uniformemente ausentes en los 108 pacientes con ME y uniformemente presentes en el resto de pacientes sin ME.

En "The World Brain Death Project" (9) se le asigna un valor escaso a esta prueba empleada por sí sola, aconsejando su uso en combinación con otros test como el EEG. Son múltiples los factores confusionales que afectan a su correcta interpretación (efectos de sedantes, lesiones espinales, etc.), lo que lleva a otorgarle un valor limitado. A pesar de ello, cuando se considera su uso en condiciones óptimas se le asigna una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 78 %.

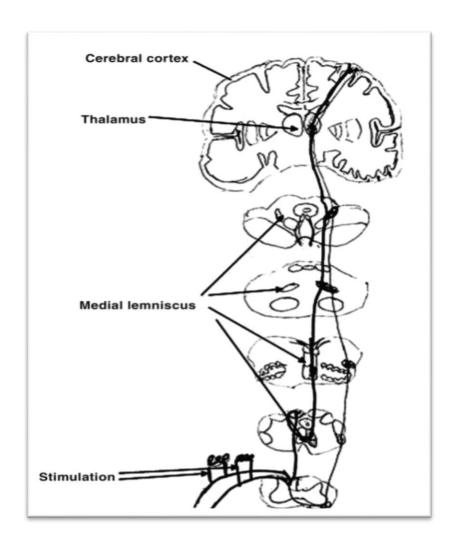


Ilustración 1. Mecanismo de acción de los potenciales evocados somatosensoriales. Fuente: Modificado de:" Young GB, Lee D. A critique of ancillary tests for brain death. Neurocrit Care. 2004;1(4):499–508".

## 1.5.2. PRUEBAS QUE EVALÚAN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

En general, y dado que el test aplicado para diagnóstico de ME es, en la mayoría de los países, también en España, de libre elección (siempre que demuestre ser capaz de cumplir con dicho cometido de forma eficaz), se acepta que aquellas pruebas que demuestran la ausencia de flujo sanguíneo cerebral son válidas para establecer el diagnóstico de muerte del individuo, estén o no

incluidas en guías clínicas. Inequívocamente, un cerebro sin suministro de sangre durante un período

de tiempo determinado está muerto. En este tipo de pruebas no siempre la presencia de flujo

sanguíneo cerebral excluye el diagnóstico de ME, reduciendo su potencia diagnóstica.

La ausencia de flujo sanguíneo en los vasos intracraneales y el diagnóstico de ME guardan una

relación directamente proporcional, si bien el factor tiempo juega un papel destacado, sobre todo en

sus etapas más iniciales. El paro circulatorio cerebral no siempre es indicativo de ME (39), en

particular cuando se produce por breves períodos de tiempo, como puede ser durante una parada

cardíaca que se reanima con posterior reanudación del latido. Se han descrito en la literatura casos

de paro circulatorio intracraneal transitorio en pacientes con hipertensión intracraneal grave que

responde a medidas antiedema y recupera de nuevo flujo cerebral (40). Igualmente, se ha objetivado

ausencia de flujo medido por DTC supratentorial cuando aún persisten reflejos troncoencefálicos en

casos que más adelante acabarán en ME. Por tanto, el paro circulatorio cerebral no es equivalente a

ME por sí mismo, sino que requiere de unos tiempos, unas lesiones congruentes y una exploración

compatible con ME (40). Lo que diferencia el paro circulatorio cerebral de la ME es el criterio de

irreversibilidad en el tiempo.

El mecanismo que explica el cese circulatorio intracraneal y, por tanto, la muerte del tejido

cerebral y la pérdida de su función, es un aumento de presión intracraneal. Cuando esta excede la

presión arterial sistémica, el flujo de sangre se detiene en la bóveda craneana, difundiendo hacia

otros territorios con una presión más baja. Las causas para ese aumento de presión intracraneal

pueden ser el efecto masa producido por un tumor o un sangrado, o el edema contenido en un

sistema rígido, como es el tejido óseo que compone el cráneo. Se puede observar algo de llenado

arterial intracraneal en la base del cráneo en la ME, lo que produce un resultado de "falso negativo"

con el consiguiente retraso en el diagnóstico. Las implicaciones de este retraso son de gran

envergadura, y es labor del clínico minimizar estos tiempos.

A continuación, se enumeran las principales pruebas que evalúan el flujo cerebral:

47

Arteriografía cerebral de 4 vasos: La angiografía cerebral de cuatro vasos es el *gold standard* tradicional entre las pruebas de flujo sanguíneo cerebral para el diagnóstico de ME. Se trata de una prueba invasiva que emplea contraste yodado y que requiere transporte hasta el servicio de Radiología como principales inconvenientes. La tensión arterial debe controlarse durante todo el procedimiento, y los pacientes suelen llegar hemodinámicamente inestables al procedimiento. Además, un cerebro con lesiones de gravedad suficiente para llevar al fallecimiento del individuo puede haber perdido la autorregulación de su flujo sanguíneo, lo que hace que este varíe con los cambios en la presión de perfusión cerebral.

El fenómeno angiográfico de no repleción de los vasos intracraneales en pacientes con hipertensión intracraneal grave en situación agónica fue descrito en 1953 (41) incluso antes de haberse desarrollado el concepto de ME. Cuando se confirma el diagnóstico de ME, la angiografía muestra como patrón característico la ausencia de flujo sanguíneo en la bifurcación carotídea y más allá de esta o el polígono de Willis (42). El sistema carotídeo externo puede estar preservado, así como sus ramas directamente dependientes de él, como la oftálmica. Cabe la posibilidad de que, en algún caso, la angiografía pueda mostrar estasis de contraste o retraso en el llenado de las arterias intracraneales, como una etapa *premortem* en la evolución hacia la ausencia de llenado de los vasos una vez establecida la parada circulatoria cerebral.

Los casos de falsos negativos muestran un flujo sanguíneo de apariencia normal en al menos un vaso intracraneal y se dan cuando hay un factor que alivia el exceso de presión intracraneal, como es el caso de la cirugía con retirada de hueso (craniectomías descompresivas), derivaciones ventriculares o en lactantes con cráneos flexibles (43).

En el último consenso internacional de 2020 (9) recomiendan que, si se realiza una angiografía cerebral de 4 vasos, el estudio demuestre ausencia de llenado en los puntos donde la carótida interna y las arterias vertebrales penetran en la base del cráneo, con circulación carotídea externa permeable, para hacer una declaración de ME. En esta

publicación sugieren que la angiografía continúa siendo el estándar de referencia de los test auxiliares, empleándose para la validación de otras pruebas complementarias. La sensibilidad y especificidad alcanzadas son del 100 %, basadas en revisiones de estudios previas.

Tomografía Computerizada (TC) multicorte, con contraste yodado, con o sin estudio de perfusión: La utilidad clínica de esta prueba para la evaluación de la muerte encefálica es incierta, pero parece ser similar a otro tipo de estudios. Estas pruebas son más invasivas que la RMN, ya que requieren inyección de contraste yodado que puede conllevar efectos adversos de tipo alérgico o un deterioro de la función renal que puede comprometer la funcionalidad del órgano en caso de llevarse a cabo la donación.

Es de reciente aplicación este test para el diagnóstico de ME. Entre 2004 (44) y 2005 (45) se publicaron dos casos en los que fue empleado este test para confirmación de ME, con 2 y 1 paciente respectivamente, en los que el patrón diagnóstico era la ausencia de flujo en las arterias intracraneales, que se confirmaba con las imágenes del estudio de perfusión. Ya había sido descrito su uso en un estudio de casos y controles de 1998 (46) en el que se había sometido a 25 pacientes a estudio mediante TC, en 14 de ellos ya confirmada la ME por EEG y con 11 de ellos sanos. Como resultado de este estudio se concluyó que las imágenes confirmatorias de ME muestran el estancamiento y la detención del contraste a nivel de la carótida interna y arterias vertebrales, asociadas a la ausencia de retorno de sangre venosa. La repleción con contraste de las venas oftálmicas, que se nutren de ramas procedentes de la circulación extracraneal, pone en evidencia la asincronía en la llegada del contraste a territorio venoso (el contraste ha llegado a la circulación venosa, pero no repleciona las que dependen directamente de la circulación intracraneal por ME). La combinación de estos hallazgos con la ausencia de realce por el contraste de la arteria pericallosa, arterias terminales corticales, vena cerebral interna, gran vena cerebral y seno recto otorgan una especificidad a la prueba del 100 %. Finalmente, este estudió concluyó que la aplicación de TC en dos fases (arterial y venosa) como herramienta diagnóstica suponía una ventaja frente a la arteriografía (considerada el test de primera línea) puesto que permitía ahorrar en los costes y el tiempo que esta última consume, así como la necesaria participación de un equipo especialmente entrenado para su realización.

Un estudio español (47) de 2009 con 27 pacientes abogaba por el establecimiento de esta herramienta como alternativa prometedora frente a la angiografía convencional de 4 vasos, con el empleo del estudio de perfusión además de las 2 fases, encontrando una sensibilidad en ese estudio del 89 %.

Ya desde los datos publicados en 1998 (46) se incluyó en varias guías para diagnóstico de ME el TC como prueba diagnóstica complementaria válida en Francia (48), Austria, Suiza Países Bajos y Canadá. Sin embargo, no fue universalmente aceptada, y el principal obstáculo era la baja calidad diagnóstica de este método. No existían criterios estandarizados para la interpretación de los resultados, pero a la vista de estudios previos, la ectasia de contraste en los segmentos proximales de las arterias cerebrales era el patrón que con más frecuencia se encontraba en los pacientes en ME, aunque este fenómeno en sí mismo no excluía su diagnóstico. Con base en estas observaciones, se propusieron tres sistemas de evaluación: escalas de 10, 7 y 4 puntos, que hacen referencia a diferente número de vasos intracraneales de la circulación cerebral (anterior y posterior como la escala de 10 puntos o únicamente de la circulación anterior como las escalas de 7 y 4 puntos) que debe examinar el facultativo para establecer un diagnóstico. El criterio común de todas ellas es la falta de opacificación de las ramas corticales de las arterias cerebrales medias y las venas cerebrales profundas.

Un estudio (49) de 2014 planteaba como objetivo comparar la sensibilidad y fiabilidad de estas tres escalas de evaluación en TC. La sensibilidad se comparó con la prueba estándar: la angiografía. En un estudio prospectivo y multicéntrico, se examinaron a 82 pacientes de 2 UCI polacas, a los que se les sometió, tras una exploración clínica compatible, a TC y posteriormente a angiografía. En los 82 casos, las pruebas clínicas confirmaron la ME. Los resultados de la angiografía fueron concordantes con el diagnóstico en todos los casos, revelando ausencia de llenado intracraneal en 62 pacientes (75,6 %) con flujo normal en las

arterias carótidas externas. Se observó ectasia en 20 pacientes (24,4 %). En ningún caso se observó flujo venoso. Todos los TC revelaron opacificación de las arterias temporales superficiales. En cuanto a la sensibilidad como indicadores de parada circulatoria cerebral, el grupo de alta sensibilidad incluyó segmentos corticales de la arteria cerebral media, vena cerebral interna y la gran vena de Galeno. El grupo de baja sensibilidad estaba formado por la arteria pericallosa y los segmentos corticales de la arteria cerebral posterior y arteria basilar. Las sensibilidades de los seis vasos difirieron significativamente (p <0,001, prueba Q de Cochran). No hubo diferencias significativas entre los vasos dentro del grupo de alta sensibilidad y el grupo de baja sensibilidad. De acuerdo con la escala de 10 puntos, se observaron 27 falsos negativos. Con la escala de 7 puntos, el número de resultados negativos falsos disminuyó a 21. La escala de 4 puntos proporcionó 3 resultados falsos negativos. La presencia de craniectomía pareció ser un factor predictivo independiente de un resultado falsamente negativo. El riesgo relativo fue 3,13 veces mayor que en aquellos sin ella (IC del 95 % = 1,70 a 5,77; p = 0,0002). Como conclusión de este estudio se obtuvo que la reducción de la escala de 10 a 4 puntos aumenta significativamente la sensibilidad y mantiene una alta fiabilidad interobservador. Por tanto, la escala de 4 puntos se postulaba como óptima en la determinación de ME. No obstante, no se pudo recomendar su uso de forma universal al no conocer la especificidad ni tampoco poder ser aplicada a todo tipo de pacientes, puesto que aquellos con craniectomía descompresiva resultaban en un alto número de falsos negativos.

Con toda la información disponible hasta la fecha, en 2014 se realizó una revisión sistemática (50) en la que se recogían grandes series de casos publicadas, así como estudios de cohortes, recopilando un total de 366 enfermos, de los que se obtuvo que el TC presentaba una sensibilidad en torno al 84 % para el diagnóstico de ME, no pudiendo refutar su uso como test de primera elección. Otra revisión sistemática del mismo año publicada en *Neurocritical Care* (51) recogía 541 pacientes y aseguraba que la sensibilidad era de un 84 % y que mejoraba hasta el 99 % cuando el criterio diagnóstico era la falta de repleción con contraste en las venas cerebrales internas por sí solo o cuando se sumaba a la falta de llenado en las ramas más distales de las arterias cerebrales medias (85 % en caso de combinar ambos hallazgos), y

proponía la necesidad de elaborar protocolos estandarizados en los que se definiesen claramente los hallazgos radiológicos sugestivos de patrón inequívoco de ME antes de considerarlo una prueba de primera línea.

En 2016 un estudio (52) concluía que una escala de 4 puntos modificada y basada en la no repleción de contraste tanto de venas corticales internas y arterias cerebrales medias como del seno petroso superior es fiable a la hora de confirmar la detención de la circulación cerebral y diagnosticar la ME (con una sensibilidad del 95 %), con un rendimiento diagnóstico mejorado en comparación con la escala de referencia hasta la fecha. Además, esta escala revisada ofrece una mayor eficiencia para los pacientes con craniectomía descompresiva, en la que tiene una sensibilidad del 100 %. Esta escala fue propuesta por primera vez en 2009 por Frampas *et al.* (53) en un intento por simplificar la escala de 7 puntos propuesta en 1998.

En otro estudio (54) publicado en 2017 de nuevo se pretendía estandarizar el uso del TC, esta vez comparando los resultados de esta prueba con los de la realización de una exploración clínica completa con o sin una angiografía de 4 vasos (cuando no era posible la realización completa de la exploración clínica) sobre 18 pacientes. De este estudio se obtuvo que el TC en fases venosa y arterial tenía una sensibilidad del 75 %, una especificidad del 100 %, un valor predictivo positivo del 100 % y uno negativo del 33 %. Los resultados entre ambas pruebas fueron concordantes en aquellos pacientes a los que les sometió a ambas. En este caso se concluye que estas cifras son similares en cuanto a capacidad diagnóstica con otros test ampliamente utilizados y consolidados para diagnóstico de ME, pudiendo ser considerada dentro del abanico de pruebas complementarias para certificar la ME.

Posteriormente, en una carta al editor (55) se puntualizan los hallazgos descritos en el anterior estudio, y se hace hincapié en que es importante tener en cuenta grandes diferencias entre la angiografía convencional y el TC de dos fases a la hora de su comparación. Mientras que en la angiografía convencional se emplea una inyección de contraste a alta presión, lo que permite una buena visualización de cualquier flujo arterial intracraneal, en el caso del TC

se lleva a cabo una inyección intravenosa, de baja presión. Esto conlleva que la llegada del bolo de contraste al cerebro, especialmente en circunstancias de presión intracraneal elevada, pueda retrasarse bastante. Además, la angiografía es un estudio con imágenes dinámicas, mientras que el TC es estático y, si el bolo de contraste no se sincroniza correctamente con la toma de imágenes, la del relleno intracraneal podría perderse. Este podría ser el caso de pacientes con gasto cardíaco deprimido, algo frecuente en el caso de los pacientes en ME. Además, puntualiza que el momento de la inyección de contraste y el de la toma de imágenes no es un asunto que pueda universalizarse, si bien en el estudio previo se protocolizaban los 60 segundos para todos los pacientes. Este punto precisamente dificulta la realización de esta prueba y supone la necesidad tanto de técnicos como de radiólogos especializados que hayan recibido formación específica para llevarla a cabo y conseguir una interpretación correcta. En este sentido, al no compaginar la inyección del contraste con la toma de imágenes, es posible no visualizar la llegada del contraste de forma adecuada, interpretando los resultados como falsos positivos, por lo que no debería emplearse en la evaluación de ME como prueba complementaria de forma única, sino que es preciso la realización de estudios más amplios, con mejor metodología y que consigan estandarizar la técnica.

En 2019 la revista *Clinical Neuroradiology* publicaba un artículo (56) en el que abogaba por el uso del estudio de perfusión por TC junto con las fases habituales arterial y venosa para un diagnóstico fidedigno de ME. En este caso se incluían 50 pacientes que habían sido diagnosticados por exploración clínica compatible, y se excluyó a aquellos con tensión arterial media ≤ 60 mm Hg o que se habían sometido a una craniectomía. Esto último fue debido a la predisposición previamente demostrada de los pacientes en muerte encefálica con craniectomía a presentar un llenado intracraneal conservado en la TC, dificultando con este método el diagnóstico, y asumiendo que no es un tipo de prueba complementaria factible para estos pacientes. Como conclusión de este estudio —en el que los autores admiten la necesidad de mejorar en cuanto a realizar en un futuro estudios que incluyan no sólo pacientes con diagnóstico de ME ya conocido, sino otros comatosos con los que hacer el

diagnóstico diferencial— se concluye que, especialmente en el caso de los pacientes que den negativo con las dos fases habituales del TC, el uso del estudio de perfusión cerebral puede mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de ME.

Repasando la literatura más reciente, en un artículo de 2020 (57) se plantea verificar cuál de las escalas propuestas hasta la fecha para llegar al diagnóstico de ME por imagen de TC es mejor, hipotetizando sobre añadir a la escala considerada como referencia (4-point score) la visualización del seno petroso superior para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico, cuya evaluación está dentro de otras 3 escalas (Toulousse score, venous score y 7-score). Como resultado, se concluyó que el estudio del seno petroso superior y de las arterias cerebrales medias es un método válido para la confirmación de ME mediante TC incluso en pacientes sometidos a craniectomía, que era precisamente la limitación que habían encontrado otros estudios que habían intentado unificar criterios anteriormente (49).

Además, esta prueba, como todas las que requieren traslado a la sala de radiología, conlleva el riesgo inherente de la movilización del paciente, así como la inyección de contraste, que puede afectar a la función renal en caso de donación. Tiene como ventajas que se trata de una técnica económicamente más favorable que la angiografía una vez establecida, que no requiere de un equipo completo que lleve a cabo el proceso diagnóstico, así como su escasa invasividad, pues se evita el uso de catéteres intraarteriales que sí se requieren para la angiografía.

A pesar de los prometedores resultados que ofrece este tipo de test, el último consenso internacional sobre diagnóstico de ME (9) no sugiere su empleo en este momento ante la falta de estudios definitivos para conocer mejor su sensibilidad y especificidad. Con los estudios disponibles hasta el momento se le otorga una sensibilidad muy variable, de entre el 52 y el 97 %, y una especificidad del 100 %.

Angiografía cerebral mediante resonancia magnética nuclear (RMN): La ausencia de flujo sanguíneo arterial en la RMN (que debe realizarse con la administración de contraste de gadolinio) respalda el diagnóstico de ME. Además, la RMN también permite diagnosticar causas que generan la parada circulatoria cerebral cuando los motivos no están claros, poniendo en evidencia grados variables de edema cerebral y efecto de masa como responsables causales de la ME. Respaldan su uso como herramienta diagnóstica un estudio griego tipo casos y controles con 30 pacientes (58), y dos series de casos japoneses con 4 y 15 pacientes (59) (60), que sugieren que es una prueba sensible para diagnosticar la ME, pero tiene una especificidad incierta, ya que no es posible determinar los falsos negativos dada la naturaleza de los estudios. Las conclusiones incluían que podría ser empleada, como otros test que evalúan el flujo sanguíneo, para complementar y reducir el tiempo de observación. El patrón diagnóstico compatible con ME fue la ausencia de visualización de vasos intracraneales por encima del nivel de la porción supraclinoidea de las arterias carótidas interna, siguiendo los patrones establecidos en el diagnóstico por tomografía. Las desventajas incluyen, como todas aquellas que no se pueden realizar a pie de cama del paciente, el traslado de un paciente inestable hemodinámicamente a la sala de radiodiagnóstico. Además, dadas las características de la prueba, la monitorización clínica puede ser compleja, lo que supone la dificultad para el seguimiento del paciente durante la ejecución de esta prueba, requiriendo de un médico experimentado a cargo del paciente durante este tiempo.

Al igual que ocurre con la tomografía, no está recomendado su empleo como test diagnóstico de ME en el consenso de 2020 (9), a falta de estudios con adecuada evidencia científica que permitan conocer su sensibilidad y especificidad. En estudios previos se ha encontrado una sensibilidad entre el 93 y el 100 % y una especificidad del 100 %.

- Angiogammagrafía con radiotrazadores: Las primeras referencias en la literatura sobre el potencial de la gammagrafía para diagnosticar patología cerebral se remontan a 1989 (61), cuando un artículo ruso apostaba por su utilización para el diagnóstico de flujo sanguíneo cerebral, tanto para el confirmar la ME como para su aplicación en otros campos. En ese

mismo año (62) se proponía el uso de la oxima de hexametilpropilenamina (HMPAO) marcada con tecnecio 99 frente al tecnecio 99 sólo como radiofármaco ideal durante la realización de la gammagrafía de perfusión cerebral, a fin de mejorar la interpretación de la prueba diagnóstica, obteniendo mejor llegada del fármaco al sistema nervioso central y permitiendo la evaluación del flujo en la fosa posterior. Este tema sería objeto de revisión (63) a fin de esclarecer cómo realizar el test diagnóstico en las condiciones más óptimas. El mecanismo por el que actúa este marcador (HMPAO) consiste en la penetración en el parénquima cerebral en proporción directa al flujo sanguíneo regional, proporcionando información sobre la viabilidad funcional neuronal. La captación cerebral depende de la transformación de las moléculas lipofílicas a una forma hidrofílica, que es únicamente posible si el metabolismo neuronal está preservado (22). No muestra una redistribución significativa durante varias horas, lo que hace que permanezca fijo en el parénquima durante un tiempo suficiente como para permitir la realización e interpretación de la prueba. La ausencia de captación de isótopos ("fenómeno del cráneo hueco") indica que no hay perfusión cerebral y respalda el diagnóstico de ME, siendo este el hallazgo confirmatorio aceptado universalmente. En caso de que el resultado sea negativo para ME, es decir, que se observe flujo intracraneal, y se tenga que repetir la prueba, esta deberá realizarse unas 15 horas después de la realización de la primera debido a la persistencia del radiofármaco adherido a las células. Antes de repetirla, se deberá adquirir al menos una imagen estática a fin de comprobar la intensidad de la actividad residual hemisférica y/o cerebelosa resultante del estudio previo. Cuando el intervalo entre el primer y segundo test es de 15 a 24 horas, la dosis del trazador se debe incrementar en un 20 % respecto a la dosis estándar (22). Este caso es un ejemplo de que este test, empleado cuando la exploración clínica no es completa, puede suponer un retraso en el diagnóstico en caso de querer repetir un nuevo test confirmatorio, debiendo diferirlo aproximadamente 24 horas desde la inyección del isótopo previo.

En los siguientes meses fueron sucediéndose numerosos estudios (64) (65) (66) (32) en los que se relataba la experiencia clínica del diagnóstico de ME en distintos países mediante el uso de la gammagrafía, lo que abrió la puerta a la generalización de estudios en

los que se empleaba este tipo de técnica, ofreciendo una propuesta válida en un campo en auge. Dentro de estos estudios, cabe mencionar uno español realizado en el Hospital Reina Sofía de Córdoba (66) en el que los estudios con HMPAO se compararon con el uso de radionúclidos de la técnica convencional, realizada simultáneamente mediante la administración intravenosa de HMPAO en forma de bolo. Se llegó a la conclusión de que los estudios de perfusión estática con 99 Tcm-HMPAO ofrecen ventajas sobre la gammagrafía cerebral convencional, ya que los mejores resultados se deben a una evaluación adecuada de la actividad de la fosa posterior y evitan estudios equívocos.

En 1993 se publicó un artículo en una revista de impacto en el campo de la Medicina Nuclear (67) en el que se describía la experiencia de someter a 16 pacientes con sospecha de ME a gammagrafía, siendo esta positiva en 14 de ellos, datos que se correlacionaron al 100 % con la arteriografía a la que también fueron sometidos. Otro estudio (68) de 2005 seguía este mismo hilo, comparando la gammagrafía con la arteriografía, hallando correlación absoluta en los 20 pacientes explorados.

En un artículo italiano de 1994 (69) apostaban por el uso de la gammagrafía mediante un equipo portátil. Esto simplificaba enormemente el procedimiento con todas las ventajas en cuanto a calidad diagnóstica que aporta este tipo de prueba, en un intento por desbancar al EEG, prueba ampliamente empleada en ese momento. En este estudio se correlacionaba los resultados obtenidos del EEG y de la gammagrafía con sistema portátil obteniendo excelentes conclusiones, como que este último sistema confiere seguridad y eficiencia a la hora de establecer el diagnóstico de ME.

De ese mismo año data un estudio americano (70) en el que se buscaba qué radiofármaco era el mejor a la hora de realizar la prueba. En este estudio comparativo fueron analizados retrospectivamente 26 estudios de perfusión cerebral utilizando tanto Tc-99m DTPA (pentetato de tecnecio) como Tc-99m HMPAO, que dieron resultados idénticos. A diferencia del Tc-99m DTPA, el Tc-99m HMPAO normalmente visualiza la sustancia gris del

cerebelo, mesencéfalo y médula. Estas áreas deben evaluarse para asegurarse de que cumplen con los estrictos criterios de ME. Estas diferencias sugieren que el Tc-99m HMPAO es un agente superior para los estudios de perfusión cerebral para determinar la ME. Este último fue descubierto en el año 1985 y, entre sus características, destaca la facilidad para pasar de forma liposoluble (para trasportarse por la sangre y atravesar la barrera hematoencefálica) a hidrosoluble (donde encuentra dificultad para retornar al lecho vascular de nuevo) (71). Esta característica es la que lleva a que sea el único recomendado por la *American Academy of Neurology*.

En un estudio retrospectivo (72) publicado en 1997 un grupo americano analizaba de forma retrospectiva 229 gammagrafías encontrando una sensibilidad del 98.5 %. En este estudio se reconocía que no se valoraba la fosa posterior, y el mayor éxito de la exploración se hallaba cuando se sometía a ella a pacientes en situación de coma profundo y sin reflejos, es decir, con alta probabilidad de estar en situación de ME.

La revista *Critical Care* publicó en 1997 un estudio (73) retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Pensilvania en el que observaba pacientes con traumatismo craneoencefálico grave que evolucionaban a ME. Los pacientes fueron separados en dos grupos, en función de si se había llegado al diagnóstico de ME únicamente con dos exploraciones clínicas o con la exploración y un test complementario consistente en gammagrafía de perfusión cerebral. Las complicaciones, así como el número de órganos válidos para donar, fueron similares en ambos grupos. En cuanto al tiempo hasta el diagnóstico (con el consumo de recursos que conlleva) fue significativamente más breve en el caso del grupo que empleaba la gammagrafía. En consecuencia, con estos resultados, los costes fueron concordantes con la disminución en el consumo de bienes sanitarios.

Un artículo de revisión publicado por un grupo español en 1999 (71) proponía analizar la información publicada hasta la fecha relativa al uso de la gammagrafía como test diagnóstico para la ME. En él hacen referencia al escaso número de gammagrafías portátiles

en dicho país en aquella época, por lo que en la mayoría de las ocasiones era preciso trasladar al paciente al servicio de Medicina Nuclear, donde se lleva a cabo el test, considerando esto como un inconveniente de la técnica. En su revisión, en la que agrupaba 38 referencias sobre un total de 461 pacientes, dotaba a la gammagrafía de una sensibilidad y una especificidad del 100 % según las experiencias publicadas. Sin embargo, dados sus inconvenientes, entre los que destaca el coste de la técnica, se proponía emplearla únicamente en situaciones en las que hubiera dudas por exploración clínica o esta no pudiera ser realizada por completo y cuando el diagnóstico de ME tuviera implicaciones judiciales.

Un artículo alemán del año 2000 (74) comparó en una pequeña cohorte de pacientes (21 enfermos) los resultados de la gammagrafía con los del DTC. En este estudio encontró que hubo correlación clínica con la sospecha clínica de ME en el 100 % de las gammagrafías, y en 7 casos el DTC arrojó un resultado no correspondiente.

En el año 2000 se postuló (75) el empleo del DTC en los potenciales donantes a la hora de establecer de forma eficaz y rápida un diagnóstico fidedigno de ME. Una de las conclusiones de estos autores fue que, si bien la exploración clínica era necesaria, el examen clínico confirmó correctamente la ME sólo el 83 % de las ocasiones en comparación con la gammagrafía. Este es otro de los casos en los que se empleó para el estudio un equipo portátil para llevarlo a cabo, con las ventajas que implica la realización de la prueba a pie de cama del enfermo.

Si bien no se cuestiona la necesidad de realizar una exploración clínica completa y que ninguna prueba complementaria sustituye la realización de la misma, los reflejos espinales en los que no interviene ninguna estructura por encima del troncoencéfalo constituyen una fuente de confusión importante. La aparición de estos movimientos involuntarios puede ser factor de desconcierto entre los familiares y facultativos menos familiarizados con este proceso, retrasando el diagnóstico de ME. Un estudio de 2002 (76) sometía a 15 pacientes (tanto niños como adultos) con automatismos espinales complejos, una vez determinada la

ME por exploración clínica, a una gammagrafía con Tc-99 HMPAO, encontrando en todos ellos de forma inequívoca ausencia completa de perfusión cerebral y confirmando el diagnóstico.

Reconocida como test complementario útil para diagnóstico de ME y extendiéndose su uso, los casos infrecuentes de incongruencia con la exploración física han sido publicados en la literatura como algo excepcional. En un case report (77) publicado en la revista Journal of Intensive Medical Care en el año 2010 se comunicaba el hallazgo de un niño con ausencia de flujo cerebral en circulación anterior por gammagrafía que conservaba postura en extensión y estímulo respiratorio. A raíz de este caso, se realizó una revisión de la literatura existente hasta ese momento para conocer la especificidad y sensibilidad de esta prueba, y para ello se emplearon las plataformas MEDLINE y PubMed. Según estos autores, en las series de casos publicadas la sensibilidad para la detección de ausencia de flujo cerebral con sólo imagen monoplanar fue de un 77.8 % [95 % CI 70.5 %-83.7 %]; y la especificidad de un 100 % [95 % CI 92.6 %-100 %]. En las series de casos en los que se usaba la exploración clínica como referencia, la sensibilidad del SPECT es de un 88.4 % [95 % CI 81.4 %-93.1 %], y la especificidad del 100 % [95 % CI 78.4 %-100 %]. Sin embargo, cuando se compara con los resultados de la angiografía para diagnóstico de ME, la sensibilidad asciende hasta el 100 %. Las series de casos ofrecen en su mayor parte un sesgo consistente en que, por lo general, los pacientes fueron sometidos a test solo después de sospecharse fuertemente de ME, lo que potencialmente limita la capacidad de definir la especificidad de la prueba. La mayoría de estos estudios recogieron pacientes donde los factores de confusión hicieron imposible la confirmación clínica de ME, y, por tanto, la falta de flujo sanguíneo cerebral que se supone que confirma ME, lo que de nuevo conduce a una capacidad limitada para definir la especificidad de la prueba. La conclusión de este trabajo ponía de manifiesto la posibilidad de la persistencia de un flujo sanguíneo aislado de la fosa posterior, que no sería detectable sin una proyección lateral. Por tanto, para elaborar un diagnóstico fiable de ME los pacientes deben tener proyecciones anterior y lateral, sin excepciones, a fin de obtener una imagen tridimensional que facilite la interpretación correcta. Esto es recogido por la Sociedad de Medicina Nuclear en sus guías de práctica clínica, donde se reúnen las recomendaciones para realizar un diagnóstico adecuado de ME usando la gammagrafía (78).

La utilidad clínica de la gammagrafía a la hora de facilitar el proceso de donación de órganos ha sido evaluado en varios estudios, como el realizado por un grupo español zaragozano publicado en 2012 (22). En este estudio se comunicaba la experiencia con 302 pacientes, en el 10,59 % de los cuales se encontraron discrepancias entre la exploración neurológica y el resultado de la gammagrafía. En su opinión, este tipo de test es de especial interés cuando la exploración clínica no puede hacerse completa por algún motivo o cuando se pretenden acortar los tiempos de observación. En su experiencia, se trata de una prueba cuya debilidad principal radica en la necesidad de un servicio de Medicina Nuclear con servicio de Radiofarmacia. En general, es factible que los hospitales de tercer nivel con programa de donación y trasplante dispongan de estos recursos. Otro inconveniente compartido con la mayor parte de los test es la necesidad de trasladar al paciente fuera de la UCI. El artículo recoge que en caso de disponer de minigammacámara o equipo de gammagrafía portátil este último inconveniente desaparece. Por otro lado, reconoce que se trata de un test de primera línea, pudiendo ser considerado un estándar de referencia, también en niños y bebés (79). En este estudio se empleó en primer lugar el DTC para guiar el momento adecuado para la realización de la gammagrafía, si bien reconoce que, por las limitaciones del DTC, este no puede considerarse una exploración válida de forma única para el diagnóstico de ME. Para este grupo de autores, la gammagrafía es la prueba de referencia para diagnóstico de ME cuando la exploración física no se puede realizar por completo o cuando se pretenden acortar los tiempos de espera y poner en marcha el proceso de donación más precozmente.

Otro artículo elaborado por un grupo italiano en 2012 (80) evaluaba la utilidad de la gammagrafía en aquellos pacientes con factores confusionales que pudieran dificultar la exploración física completa para diagnosticar la ME. En él se recogía el caso de 52 pacientes en los que se había empleado la hipotermia, la sedación profunda en las horas previas o se daba la imposibilidad para realizar una exploración completa, entre otras circunstancias. En

un 25 % de los casos encontraron islotes de tejido cerebral captante, alcanzando todos ellos en los estudios posteriores la condición de ME. Como conclusión de este estudio, se proponía el uso de la gammagrafía para garantizar de forma inequívoca el diagnóstico en casos de compleja evaluación.

De este mismo centro hospitalario fue publicada (81) en el año 2018 la experiencia previa con el uso de la GP como herramienta diagnóstica de novedosa implantación para diagnóstico de ME. Destaca su facilidad de uso, así como sus excelentes resultados en cuanto a capacidad diagnóstica, obteniendo una congruencia del 100 % al someter a este test a 56 pacientes en situación clínica de ME. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en la realización del DTC y del EEG.

Un trabajo publicado por un grupo americano en el año 2019 (82) tenía como objetivo evaluar si la craniectomía descompresiva influía en el resultado de la gammagrafía de perfusión cerebral a la hora de diagnosticar la ME. En este estudio retrospectivo se recogían datos de 138 pacientes, 15 de ellos con craniectomía descompresiva. Ambos grupos fueron comparados (craniectomía frente a manejo médico) en cuanto a resultado de sus test, no encontrándose entre ellos diferencias significativas, lo que sugiere que el resultado de la gammagrafía no se ve afectado por la falta de hueso, como sí ocurre en otros test complementarios, como el DTC.

Recientemente, en 2020, ha sido publicado el único caso documentado de falso positivo para ME en la revista *Neurocritical Care* (83), en el que relatan la experiencia con un varón de 59 años con una hemorragia cerebral hipertensiva que fue sometido a exploración clínica completa salvo test de apnea por inestabilidad clínica, con gammagrafía positiva para ME de forma inequívoca. Al día siguiente, el paciente volvía a presentar reflejos de troncoencéfalo, sin dar lugar a poder repetir nueva exploración gammagráfica por el desenlace fatal del paciente, que evolucionó a parada cardíaca. Hasta ahora, no había habido informes de falsos positivos utilizando radiotrazadores difusibles en un paciente que cumplía

con los criterios clínicos para ME y en el que se había seguido el procedimiento estricto para la exploración con radionúclidos, según lo recomendado por Academia Americana de Neurología en su guía sobre el correcto diagnóstico de la ME (8).

Siguiendo el hilo de los casos de falsos positivos reportados, en aquellos en que se empleó radiotrazador difusible, se atribuyó el fallo a la ausencia de una vista lateral en el estudio para valoración de fosa posterior y de troncoencéfalo (77) (84), mientras que en los estudios más antiguos (72) el fallo se atribuyó al uso de trazadores no difusibles que no eran capaces de valorar adecuadamente la fosa posterior. En la actualidad, quedan solventados este tipo de inconvenientes con la aceptación universal de la realización de una vista lateral y el uso de radiotrazadores difusibles como parte del protocolo de realización de la gammagrafía.

En el consenso internacional de 2020 (9) se recomienda emplear preferentemente radiofármacos difusibles, el empleo de la vista lateral junto con la proyección anterior, así como un tiempo adecuado para valorar el llenado de la fosa posterior. La ausencia de isótopo en el interior del cráneo es la imagen confirmatoria de ME. A esta prueba se le asigna una sensibilidad del 88.4 % y una especificidad del 100 % (datos basados en la revisión (77) de 2010). Los estudios no empleaban de forma rutinaria las dos proyecciones (anterior y lateral) que actualmente están aceptadas como necesarias para la correcta evaluación del test, quedando la sensibilidad infraestimada.

Sonografía doppler transcraneal: La ecografía en todas sus modalidades es una técnica segura, no invasiva y económica, y que se puede realizar a pie de cama del paciente, algo que resume a la perfección sus ventajas. La prueba requiere experiencia en su realización y se trata de una técnica operador dependiente que precisa de personal entrenado y familiarizado con el empleo de un equipo especializado. El papel del DTC en el diagnóstico de ME data de 1974, cuando fue aplicado para evaluación de la parada circulatoria cerebral (85); desde aquel momento muchas son las publicaciones que abogan por su empleo. Se trata del segundo test complementario más empleado del mundo, siendo incluso de realización obligatoria en un 5 % de países. Sin embargo, otros países, como Francia, Suecia o Dinamarca, no la tienen recogida en su legislación, empleándose únicamente como estudio preliminar a modo de monitorización antes de pasar a otros más invasivos (86).

El patrón de normalidad de la circulación intracraneal es como el de los flujos arteriales en otras localizaciones visualizado por doppler, consistente en una primera onda sistólica junto con otra de menor tamaño diastólica, ambas positivas(87).

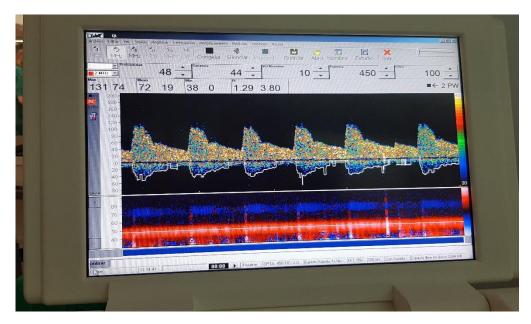


Ilustración 2. Patrón de normalidad doppler en una ACM obtenido por el equipo equipo Multi-Dop® T MDT-1000

Durante el tiempo de instauración de los cambios en la circulación cerebral hasta la parada circulatoria total, existen diferentes estadios en los que la sonografía arroja información acorde a la resistencia que encuentra en los vasos insonados (88):

- Cuando el valor de la presión intracraneal es mayor que el de la tensión diastólica, el flujo sanguíneo en diástole es 0, existiendo sólo llenado del vaso en sístole. El índice de pulsatilidad

alcanza sus valores máximos. Ocurre en casos de hipertensión arterial grave y se considera una situación de pre-parada circulatoria cerebral.

- Cuando la presión intracraneal sigue elevándose e iguala el valor de la tensión arterial sistólica, se produce el paro circulatorio cerebral, con un flujo neto de 0. En la sonografía se puede objetivar un patrón llamado flujo reverberante, flujo diastólico invertido o flujo oscilante que consiste en una sístole breve y una onda negativa en diástole, fruto de la compliancia de la pared de los vasos que pone de manifiesto un flujo sanguíneo retrógrado. Este estadio ya es equivalente a la parada circulatoria cerebral, y, por tanto, da lugar a un diagnóstico de ME. Tiene correspondencia con la ausencia de flujo comprobada por arteriografía cerebral (89).
- Con una elevación de la presión intracraneal por encima de la tensión sistólica se registra una breve espiga en sístole, no registrando más flujo durante el ciclo cardíaco.
- Con el paso del tiempo y con elevaciones muy significativas de la presión intracraneal, ocurre el colapso de los vasos intracraneales en sus porciones más proximales, pudiendo no encontrar ningún flujo al insonar los vasos. Esto puede suscitar la duda de si se trata de un ejemplo de este fenómeno o si es la ausencia de ventana sonográfica la causa de no objetivar flujo.

Los primeros artículos que abogaban por el empleo del DTC para el diagnóstico de ME no tenían bien definidos los criterios a explorar, de forma que los datos obtenidos en cuanto a sensibilidad y especificidad no son del todo fiables. En una publicación de 1998 (90) se recogía la experiencia con 130 pacientes, si bien entre su metodología se encontraba el uso de la ventana transorbitaria cuando no había posibilidad de insonar a través de la transtemporal, así como varias mediciones en su protocolo de la circulación anterior, pero no de la posterior. En este estudio la sensibilidad encontrada por los autores para su serie fue del 95 %, y la especificidad del 100 %, si bien no se ajusta a los estándares que se emplean actualmente.

El autor principal de este mismo artículo más adelante pasaría a formar parte de un comité de expertos en el que se promulgó el consenso (87) para la realización de DTC en la práctica clínica,

incluyendo su uso para el diagnóstico de ME. En su artículo proponía como patrones compatibles el flujo reverberante y los "picos sistólicos" hallados en la circulación intracraneal, necesitando confirmación de la parada circulatoria con flujo conservado en arteria carótida interna y arterias vertebrales. La ausencia de flujo intracraneal, junto con los patrones típicos visualizados en los vasos extracraneales, puede aceptarse como prueba de un paro circulatorio cerebral, según estas guías.

En el año 2000 (74) fue publicado un artículo en el que se estudiaba a 21 pacientes con sospecha de ME clínica, sometiéndolos a estudio con DTC y con gammagrafía. Se obtuvo el resultado de que el 100 % de las gammagrafías realizadas se correspondían con la sospecha clínica, mientras que en 7 pacientes el DTC arrojó un resultado no concluyente con este diagnóstico. La conclusión de este estudio fue que, si bien el DTC era una prueba aceptada en Alemania para diagnóstico de ME, su realización e interpretación debía llevarse a cabo por manos expertas para evitar los errores derivados de su uso. 4 de estos 7 pacientes tenían defectos óseos craneales, siendo este un factor confusional para el DTC, pero no para la gammagrafía.

Un artículo de 2002 (91) puso en entredicho los criterios para diagnóstico de ME, abogando por no tener en cuenta el resultado de la arteria carótida interna por la elevada tasa de falsos negativos. Exigía una revisión de los criterios sonográficos y proponía únicamente evaluar ambas arterias cerebrales medias (ACM) y el territorio vertebral.

En el año 2004 se publicó un estudio (92) en el que se sugería que los patrones sonográficos podían ser diferentes según la localización de la lesión primaria que ocasionara la ME, siendo el patrón más encontrado en el estudio de la fosa posterior los picos sistólicos por encima de otros hallazgos.

Las limitaciones del DTC incluyen una prevalencia del 5 (93) al 20 % (88) de engrosamiento del hueso temporal que impide la evaluación de 6 de las 11 arterias intracraneales insonadas habituales. Esta condición se ve con mayor frecuencia en el sexo femenino y con preferencia racial sobre la población latinoamericana. Debido a estas y otras limitaciones técnicas, la ausencia de señales

arteriales en el DTC (un hallazgo en el 9 % de los pacientes con ME) se considera no diagnóstica. Se informan pruebas tanto falsas positivas como falsas negativas (en comparación con la angiografía cerebral u otro estándar). Al igual que con la angiografía cerebral, los pacientes con drenajes ventriculares externos, craneotomías grandes o fracturas de la base del cráneo pueden tener pruebas negativas falsas (88). Un patrón de alta resistencia que es similar al de ME es el que se puede encontrar durante la parada cardíaca, no siendo este confirmatorio de ME por ausencia de clínica compatible con la misma, si bien el patrón sonográfico por sí mismo puede dar lugar a falso positivo. De igual forma, en el caso del sangrado agudo de un aneurisma cerebral roto, el incremento súbito de presión intracraneal da un patrón de resistencia al flujo sanguíneo similar al de la parada circulatoria. Ambas condiciones son transitorias y reversibles, al menos parcialmente, con el paso del tiempo (94). También se debe tener precaución en la interpretación del DTC en los niños muy pequeños. Es por este motivo que la Sociedad Española de Neurosonología (40) no recomienda este test en pacientes con cráneo abierto, por la mayor facilidad para arrojar un resultado falsamente negativo y retrasar el diagnóstico.

En un estudio (95) que comparó 61 pacientes con ME clínica con 39 pacientes de control comatosos, la sensibilidad del DTC fue del 70.5 % y la especificidad fue del 97.4 %. Sin embargo, la sensibilidad aumentaba cuando se realizaban exploraciones repetidas con el paso del tiempo, alcanzando el 100 % a la cuarta exploración. Esto puede suponer un retraso en el diagnóstico de la ME. Tras la publicación de estos datos, fue publicada una carta al editor (96) en la que criticaba la metodología y el cálculo de su estadística. Argumentaba que, de haber incluido los casos en los que el DTC no fue capaz de encontrar ningún flujo intracraneal, la sensibilidad hubiera sido de tan sólo un 56.6 %, con una tasa elevada de falsos negativos. Como medida para evitar esta sensibilidad tan baja y no correspondiente con otros estudios publicados hasta la fecha proponía examinar, en las ocasiones en las que la ventana ósea impedía la realización de la técnica, la ventana transorbital y la arteria carótida interna.

Se observaron resultados similares en un estudio (97) de casos y controles en 2006 de 101 pacientes comatosos en el que también se observó que tanto la sensibilidad como la especificidad mejoraron con el tiempo hasta el 100 % para los exámenes realizados 24 o más horas después del diagnóstico clínico de ME, si bien con un único estudio la sensibilidad hallada fue del 77.2 %. Además, en este estudio sus autores apuntaban a una mayor sensibilidad (86.4 % frente a 77.2 %), mayor valor predictivo positivo (90.5 % frente a 85.1 %) y menos falsos negativos (14 % frente a 23.7 %) con el estudio del flujo de la arteria basilar sobre las arterias cerebrales medias para el diagnóstico de ME. En relación con la cuestión del tiempo, precisamente un consenso español del año 2009 habla de la recomendación de repetir la exploración a los 30 minutos (40) como herramienta para ganar en sensibilidad, algo también recomendado en el consenso internacional sobre ME de 2020 (9).

En 2006 una revisión de la literatura disponible hasta ese momento establecía una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 98 % para confirmar la ME con el DTC, si bien en un estudio prospectivo elaborado por los mismos autores se halló una sensibilidad del 75.5 % (98). En esta última publicación, hecha sobre 240 pacientes, los casos de falsos negativos se situaban en un 17.4 %, encontrándose flujo persistente en alguna de las arterias exploradas con una exploración clínica compatible con ME. Los criterios sonográficos empleados para diagnosticar la ME fueron el patrón compatible (picos sistólicos o flujo reverberante) en al menos dos arterias insonadas, independientemente de si se trataba de las ACM, la arteria basilar o las arterias carótidas intracraneales (ACI).

En un estudio de 2006 (99) que compara la angiografía cerebral con el DTC se sometió a 40 pacientes a ambos test complementarios. La sensibilidad fue del 75 % y la especificidad del 100 %. En algunos casos la angiografía mostró ausencia de flujo y en el DTC aún se veía llenado diastólico persistente. Todos los pacientes a las 30 horas del primer examen mostraron un patrón compatible con ME, alcanzándose entonces una sensibilidad del 100 %.

Los patrones compatibles con la ME, según consenso de la Academia Española de Neurosonología del año 2009 (40) y en consenso con la *Task Force* del año 1998, se consideran los siguientes:

Flujo sistólico breve o picos sistólicos y flujo inverso diastólico;

- Flujo sistólico breve o picos sistólicos y sin flujo diastólico;
- Flujo no demostrable en un paciente en el que el flujo se había documentado claramente en un examen anterior por el mismo examinador.

En este mismo año fue publicado un metaanálisis (100) en el que se agrupaban 10 estudios (2 de ellos de alta calidad y los otros 8 de baja calidad) y que halló una sensibilidad global del 89 % y una especificidad del 99 %. La sensibilidad y especificidad fue del 95 y 99 % respectivamente, si atendemos exclusivamente a los estudios de alta calidad. Como medida para mejorar la sensibilidad y su potencia diagnóstica cuando la falta de ventana sonográfica es una limitación, varios estudios (101) (102) (103) abogan por el empleo de otros abordajes complementarios, como es el transorbitario. En un estudio (101) con 82 pacientes clínicamente en ME, el diagnóstico se confirmó con angiografía y con DTC. En 11 pacientes no se obtuvo un claro acceso sonográfico temporal, y en ellos la insonación transorbital permitió diagnosticar el paro circulatorio cerebral, aumentando el número de diagnósticos confirmados en un 15.5 % de los casos.

Un estudio retrospectivo publicado en 2009 (103) revisó 184 casos de ME en los que se habían realizado diferentes proyecciones con el DTC, incluyendo la arteria carótida interna y la arteria oftálmica por abordajes menos habituales como el transorbital o el cervical lateral. Sus autores encontraron una sensibilidad del 82.1 % del DTC para las ventanas acústicas habituales, que mejoraba hasta el 88 % cuando se atendía a los flujos de la arteria carótida interna ante la falta de ventana temporal adecuada en determinados pacientes.

Otro estudio más reciente del año 2019 (102), que sigue esta misma línea, revisaba de forma retrospectiva 123 pacientes en ME, comparando la insonación cervical de las arterias basilar y carótida interna para diagnóstico de parada circulatoria cerebral con otros test diagnósticos como el DTC con ventana habitual, la angiografía y el TC en los que se había confirmado la ME. Se obtuvo una sensibilidad de 78 %, con 27 casos de falsos negativos (flujo diastólico persistente en alguna de las arterias examinadas), concluyéndose que puede convertirse en una alternativa cuando no hay una clara ventana transtemporal y acortándose los tiempos hasta el diagnóstico.

Años más tarde, en 2016 fue publicado un nuevo metaanálisis (104) que incluía los 12 estudios recogidos anteriormente y 10 nuevos en los que calculaban una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 98 %, unos datos concordantes con los de aquel primer metaanálisis (101). Como limitaciones de este estudio, se señala que en algunos de los estudios comprendidos en él no se ha tenido en cuenta el resultado del estudio de la fosa posterior y que no se ha calculado la especificidad en 10 de los 22 trabajos que agrupa por las características de su población.

En el año 2017, un estudio de revisión (105) consideraba el estudio con DTC de cuestionable utilidad dentro de las pruebas complementarias disponibles.

Atendiendo a esta variabilidad en cuanto a qué vasos son los que aportan la información más fiable, según los consensos de las sociedades internacionales, cada país emplea una forma diferente. Se requiere DTC sólo de la arteria cerebral media (bilateralmente) y la arteria basilar en Holanda, Polonia, España y América Latina (86), en consenso con el acuerdo establecido por un comité de expertos norteamericanos (106) publicado en el año 2010. En Alemania, Austria, la República Checa y Japón se requiere un examen bilateral de la arteria cerebral media, la arteria carótida interna y la arteria vertebral (en la República Checa se requiere un examen adicional de la arteria basilar).

En el año 2019 se publicó un estudio (107) en el que relataba cómo realizar un correcto examen DTC y se llevaba a cabo una revisión de los estudios previos. Entre otros datos, se recogía que el empleo de la ventana transorbitaria no está recomendada de rutina (ya recomendado en publicaciones previas (108)), y que la exploración de esta y de la porción extracraneal de la arteria carótida interna pueden llevar a resultados falsos positivos.

En otro estudio publicado en 2019 (109) se abogaba por el empleo de la ecografía doppler cervical para diagnóstico precoz de ME. En este estudio, en el que se comparaba este test con otras pruebas complementarias más estandarizadas como la angiografía, el TC o el DTC, se halló una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 100 %. Esta versión del estudio doppler insonando los

vasos cervicales puede ser útil en aquellos pacientes carentes de ventana acústica para llevar a cabo una exploración transcraneal. Si bien es una alternativa que merece ser estudiada, no ha sido validada y, de momento, no es recomendado su empleo de forma habitual.

La sugerencia que se hace en la revisión del año 2020 (9) consiste en realizar dos exploraciones con una separación temporal de al menos 30 minutos. Cada exploración debe valorar la circulación a anterior de ambas ACM y posterior con el estudio de la circulación vertebrobasilar. Los patrones compatibles con ME son los picos sistólicos aislados y el flujo reverberante con inversión de la diástole. En último lugar, el DTC no debe emplearse en el estudio de la ME en niños ante la falta de estudios validados.

En el año 2020 (81) se publicó un artículo realizado en el mismo servicio al que se refiere el presente estudio. En este trabajo fueron examinados 56 pacientes en ME con DTC y con GP. En 10 enfermos no se consiguió insonar ningún flujo.

En el año 2021 fue publicado un estudio (110) doble ciego en el que los examinadores realizaban el DTC sin conocer la situación de los 100 pacientes que fueron examinados, todos ellos comatosos (Glasgow < 5 puntos). Según su serie, la sensibilidad encontrada fue del 89.9 % y la especificidad del 100 %. Un 25.8 % de los pacientes que presentaron un DTC con persistencia de flujo intracraneal tenían una exploración física compatible con ME (falsos positivos).

En *The World Brain Death Project* (9) le otorgan a este test una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 98 % en base al metaanálisis de 2016 (104), en el que ya se tenía en cuenta la limitación existente de la falta de valoración de la fosa posterior.

En base a todo lo anteriormente descrito sobre las pruebas complementarias de uso habitual para diagnóstico de ME, sus principales características pueden resumirse en la siguiente tabla (81):

Test	EEG	PPEE	Arteriografía	DTC	AngioTC	Gammagrafía
Invasividad	NO	NO	SI	NO	POCO INVASIVA	POCO INVASIVA
Especificidad	BAJA	BAJA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA
Sensibilidad	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA
Traslado paciente	NO	NO	SI	NO	SI	SI/NO (equipo portátil)
Interpretación	FÁCIL	DIFICIL	FÁCIL	FÁCIL	FÁCIL	FÁCIL
Otras	ARTEFACTOS,	ARTEFACTOS,	NO VALORA	AUSENCIA DE	FALSOS	PRECISA SERVICIO MEDICINA
limitaciones	NO DETECTA	NO EN	PERFUSIÓN.	VENTANA.	NEGATIVOS EN	NUCLEAR/RADIOPROTECCIÓN
	SUBCORTICAL	SORDERA O	FALSOS	OPERADOR	CRANIECTOMIA	
		FRACTURA	NEGATIVOS EN	DEPENDIENTE.	DESCOMPRESIVA	
		PEÑASCO	CRANIECTOMIA	FALSOS	DESCOIVII NESIVA	
		TENASCO	DESCOMPRESIVA	NEGATIVOS EN		
			DESCOIVIPRESIVA	CRANIECTOMÍA		
Necesidad	NO	NO	SI	NO	SI	NO
contraste						
Interferencia	SI	NO	NO	NO	NO	NO
con sedantes						

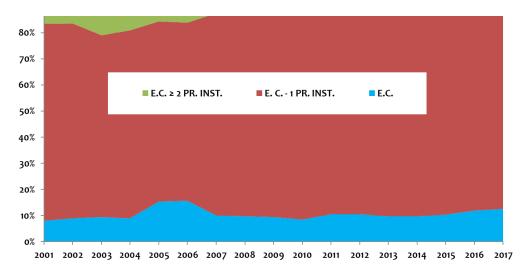
Tabla 1. Características de las principales pruebas complementarias. Adaptado del artículo (81).

## 1.6. SITUACIÓN ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA EN ESPAÑA

Anteriormente se han descrito las diferentes opciones a considerar a la hora de establecer un diagnóstico riguroso, según las características de cada una de ellas, así como sus ventajas e inconvenientes. Dado que la legislación española no determina cuál debe ser la prueba empleada y deja a criterio del clínico la elección al respecto, cada centro, incluso cada facultativo, elige qué prueba usar en función de los recursos disponibles y del tipo de paciente.

En cuanto a las pruebas complementarias que con más frecuencia se emplean para sustentar el diagnóstico de ME en España, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) lleva a cabo registros para conocer el empleo de los distintos test complementarios en el diagnóstico de ME. Según datos propios de la ONT facilitados para este estudio, en el período que abarca del año 2001 al 2017, en torno a un 10 % de los diagnósticos se llevaron a cabo únicamente con la exploración física compatible, porcentaje que se mantuvo estable durante los 16 años recogidos. De forma creciente y superando el 80 % ya en 2017 los diagnósticos se realizaron mediante la exploración física y el apoyo de un test complementario, decreciendo progresivamente el número de diagnósticos realizados con dos test complementarios junto con la exploración física.

Figura 1. Evolución de la forma de diagnóstico de ME entre 2001 y 2017. E.C= exploración clínica. PR. INST= prueba instrumental. Fuente: facilitado por ONT.



Existen diferencias en cuanto a la valoración de la ME según el tipo de hospital, en función de si este dispone o no de servicio de Neurocirugía, y, por tanto, si está más o menos familiarizado con este tipo de enfermos. En general, en aquellos hospitales sin neurocirujano y con menos incidencia de ME se tiende a llevar a cabo el diagnóstico con una exploración física más un test complementario, al igual que en los centros que sí cuentan con servicio de Neurocirugía, pero los porcentajes de diagnósticos realizados únicamente con exploración clínica es entre un 50 y un 100 % mayor en aquellos centros sin Neurocirugía. Esto puede explicarse por el hecho de que ante un menor número de casos al año no está justificado contar con determinados recursos ni con la formación específica para el diagnóstico de ME. De igual forma, en los hospitales neuroquirúrgicos es más prevalente emplear dos test complementarios diferentes junto con la exploración clínica, algo que se da en un muy pequeño porcentaje en los otros hospitales.

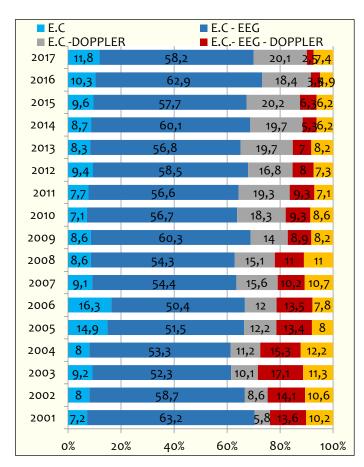


Figura 3. Test diagnósticos empleados para diagnóstico de ME. FUENTE: ONT

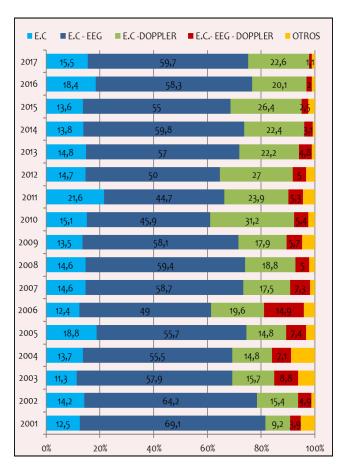


Figura 2. Diagnóstico de ME en hospital SIN servicio de Neurocirugía. FUENTE: ONT

No sólo se detectan diferencias cuando se evalúan los resultados en función del tipo de hospital, sino también cuando se atiende al tipo de población: ME en pacientes adultos o en niños. En general, lo más frecuente cuando se diagnostica la ME en la población pediátrica es que se realice empleando un test complementario junto con la exploración física compatible, como también ocurre en el caso de los adultos. La diferencia fundamental en este caso es que se acaba recurriendo al empleo de dos test más la exploración en un porcentaje mayor que en la población adulta, que varía dependiendo del año, pero que se aproxima al doble. Otra diferencia se observa en estos casos es que la recurrencia a otro tipo de test minoritarios en población adulta cobra mayor relevancia en niños.

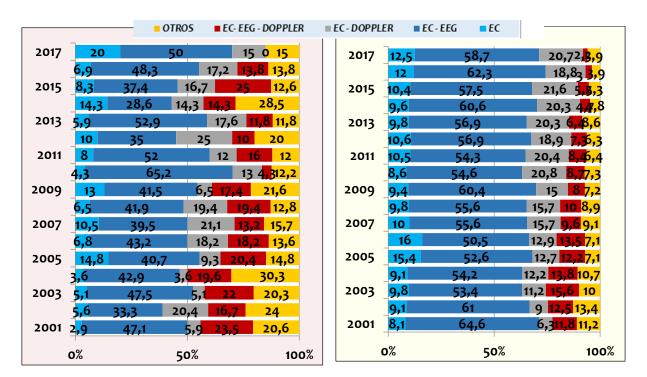


Figura 4. Diagnóstico de ME en población infantil. Figura 5. Diagnóstico de ME en población adulta. FUENTE: ONT

Atendiendo a qué tipo de pruebas son las más empleadas a nivel nacional y de forma general, en este estudio se pone de manifiesto la diversidad en cuanto a pruebas de las que se dispone en la actualidad. Resulta innegable la hegemonía del electroencefalograma como test complementario

más empleado, manteniéndose estable su empleo a lo largo de los años, aunque con una ligera

tendencia al descenso, siendo aproximadamente empleado en un 60 % de las ocasiones.

La siguiente técnica más empleada es la ecografía DTC, que ha ido creciendo a lo largo de los

últimos años, desde un 6 % de uso en 2001 hasta un 20,6 % en el año 2017, lo que la convierte en la

segunda prueba diagnóstica más empleada.

El empleo de ambas pruebas diagnósticas con un mismo paciente es la combinación más

usada cuando se llevan a cabo dos test complementarios, pero se trata de una tendencia que a lo

largo de los años ha ido perdiendo adeptos y, en los últimos años, se ha convertido en una forma

minoritaria de diagnóstico, situándose en torno al 2 % de los casos.

Otro tipo de test también tienen cabida en el diagnóstico de ME, si bien no son a los que se

recurre con más frecuencia. Dentro de esta categoría se incluye el angio TC, la gammagrafía, los

potenciales evocados y la arteriografía. Suponen menos de 10 % del total de formas de establecer el

diagnóstico, cifra que se ha visto mermada en los últimos años en favor, sobre todo, del crecimiento

del empleo de la ecografía DTC como prueba complementaria única. Dentro de estas técnicas menos

prevalentes, los potenciales evocados y la arteriografía casi no se emplean en la actualidad, habiendo

sido desbancados por otras más fiables y que aportan más ventajas. La gammagrafía igualmente tiene

pocos adeptos, y se ha mantenido como test diagnóstico minoritario durante el paso del tiempo, con

una media de un 5 % del total de pruebas complementarias.

76

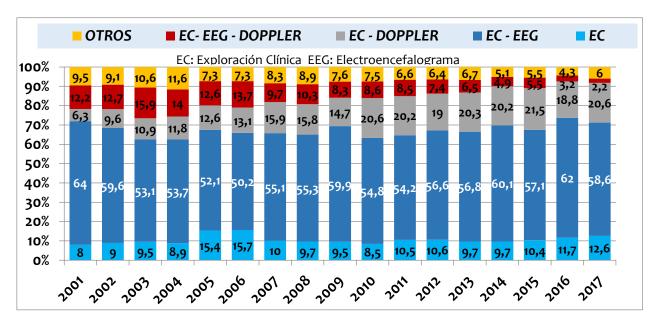


Figura 6. Test diagnósticos empleados para diagnóstico de ME. FUENTE: ONT

Los datos facilitados por la ONT sobre la situación más actual comprenden los años 2018 a 2020, y en ellos los datos reflejados son similares a los años previos, manteniéndose las tendencias en un punto similar. En España el total de donantes procedentes de ME fue de 1612 en 2018, 1557 en 2019 y 1156 en 2020, siendo el total de 4325 en los tres años del estudio. En cuanto al porcentaje de los pacientes que se diagnostican solamente mediante exploración física sin recurrir a test complementarios fue de un 7.7 % de los fallecidos en ME. En un 11,4 % de los fallecimientos no se dejó constancia de la forma de diagnóstico y el restante 80.9 % fueron diagnosticados con ayuda de al menos un test complementario (52.3 % EEG, 0.2 % PPEE, gammagrafía 3.9 %, 0.3 % arteriografía, 17.1 % DTC, 2.7 % angioTC). El caso de los fallecidos en los que se emplearon dos test complementarios junto con la exploración física fue minoritario (4.2 %), siendo la combinación más empleada de todas la del EEG más el DTC en el 2.9 % de los casos totales. En sólo un caso del total de 4325 donantes de este período se emplearon hasta tres test complementarios junto a la exploración física, que fueron el EEG junto con el angioTC y el DTC.

### 1.7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Jahi McMath tenía 13 años cuando a finales de 2013 se sometió a una extensa resección de tejidos blandos y ganglios linfáticos nasofaríngeos que le causaban síntomas de apnea del sueño, en un hospital de Oakland, California, Estados Unidos. Después de un postoperatorio complicado marcado por hemorragia grave y parada cardíaca, la paciente fue resucitada y conectada a un respirador. El hospital determinó tres días más tarde el diagnóstico de ME e informó a la familia de que se interrumpiría la terapia de soporte vital. La familia se opuso enérgicamente, insistiendo en que el hospital mantuviera a Jahi conectada a las máquinas, puesto que confiaban en que se recuperaría. Un médico designado por un tribunal independiente confirmó que se cumplían todos los criterios médicos de ME y que Jahi estaba legalmente muerta, sin lugar a dudas.

El 30 de diciembre de 2013, la familia apeló la decisión por la que se declaraba la ME, insistiendo en que se continuara con el soporte ventilatorio hasta que se pudieran estudiar otras soluciones, argumentando una violación de los derechos religiosos de Jahi si se retiraban las medidas. El hospital respondió que, debido a que se cumplió con el estándar de ME, no sería ético brindar más atención médica a los fallecidos. Finalmente, fue autorizado el traslado del cuerpo de Jahi a Nueva Jersey, donde se le realizó una traqueotomía, se colocó una sonda de alimentación enteral y se le administró suplemento hormonal. En dicho Estado americano, el representante de un paciente puede insistir en que la muerte se determine legalmente sólo por la definición cardiopulmonar tradicional, a diferencia del Estado natal de la niña, California, donde no existía legalmente esta posibilidad. La madre de Jahi seguía sosteniendo que la niña estaba viva y respondiendo a las órdenes verbales (111).

Si bien los pacientes en ME generalmente acaban sucumbiendo al fallo multiorgánico de forma temprana, en el caso de Jahi sus órganos continuaron funcionando, incluso se llegó a desarrollar físicamente como correspondía a la pubertad que le hubiera tocado vivir en otras circunstancias. Finalmente, en verano de 2018, un fallo hepático puso fin a una historia en la que se acabó diagnosticando a la ya fallecida de *exitus* por segunda vez, en esta ocasión por causa cardiorrespiratoria (112).

Desde una perspectiva médica, se plantean varias cuestiones: ¿es concebible que un examen de ME, realizado por personal experto, pueda diagnosticar de ME a un paciente que, como afirmaba la familia, posteriormente manifiesta cierto grado de función cerebral? En este caso parece que no hay lugar a dudas sobre la certeza en cuanto a la ME y el presente trabajo no tiene como objetivo desmentirlo, pero ¿es ético que un estudio clínico de ME pueda arrojar un resultado falsamente positivo dando lugar a un diagnóstico erróneo? ¿Existe algún test que confirme con suficiente certeza y de forma fidedigna un diagnóstico de ME como para garantizar la desconexión de un paciente que de forma irrefutable ha fallecido? ¿Estamos empleando la mejor opción diagnóstica con nuestros pacientes?

Estas preguntas resultan clave a la hora de iniciar el presente estudio, en el que la necesidad de conocer de forma efectiva un diagnóstico tan trascendental como el de ME lleva a estudiar una forma poco empleada de evaluación de la misma. La necesidad ética y moral de ofrecer el diagnóstico mejor y más fiable en cuanto al fallecimiento de nuestros pacientes representa el mayor reto del clínico, el de poder asegurar la irreversibilidad de la muerte de nuestro paciente y poder dar apoyo y consuelo a sus familiares de una forma veraz y honesta.

La ciencia ha intentado encontrar el test diagnóstico idóneo. Existen múltiples estudios que tratan de buscar la prueba que más se acerque al diagnóstico ideal, siendo uno de los requisitos clave el poder realizarla a pie de cama del paciente para garantizar la seguridad de este. Han sido muy estudiados los riesgos inherentes de trasladar a un enfermo crítico fuera de una unidad de cuidados intensivos. Se estima que durante el traslado intrahospitalario se producen más complicaciones imprevistas que durante la estancia en el box. A nivel respiratorio son graves (113) las incidencias relacionados con la vía aérea en pacientes intubados (0.4 % de extubaciones accidentales y 8.8 % de desaturaciones). El riesgo de neumotórax puede duplicarse, mientras que la aparición de atelectasia puede triplicarse (114). El cambio de respirador a otro de transporte o la necesidad de tener que realizar una ventilación manual conlleva modificaciones en la terapia respiratoria, produciendo

modificaciones en el pH y el equilibrio ácido-base que deben tener en cuenta (114). En otro estudio (115) se pudo comprobar que la mayoría de los eventos adversos ocurridos durante el traslado están relacionados con la mala función de los equipos de traslado, siendo más frecuente cuanto más aparataje precisa el paciente para su traslado, como es el caso del paciente con sospecha de ME. Las alteraciones hemodinámicas pueden ser potencialmente mortales; se ha informado (114) de una variabilidad de entre el 0.34 % y el 1.6 % de parada cardiorrespiratoria ocurridas durante el traslado. Igualmente, se incrementa el riesgo de arritmias, hipotensión o hipertensión arterial.

Unos de los principales inconvenientes que hace que el efecto adverso pueda pasar inadvertido es la monitorización durante el traslado. En otro estudio (116) se informa de la retirada accidental del cable de ECG (23 %), el fallo de batería del monitor (14 %) o la combinación de ambos(10 %), pérdida o imposibilidad de uso del acceso intravenoso (9 %) o desconexiones del sistema de infusión de medicamentos (5 %) y del ventilador (3 %). Mención especial requiere el traslado del paciente a la sala de RMN, donde se requiere equipo especial compatible con el campo magnético, debiendo adecuarse la monitorización y la ventilación del paciente, así como los sistemas de infusión intravenosa a esta circunstancia. Se han descrito los factores de riesgo relacionados con el paciente para la aparición de eventos adversos durante el traslado (114): necesidad de PEEP (*Positive endexpiratory pressure*) > 6 cm H2O, enfermedad coronaria, paciente post operado, múltiples medicaciones intravenosas y daño grave (politraumatismo). De entre los factores relacionados con el propio traslado destacan la distancia entre el origen y el destino del paciente, la modificación del tratamiento para el transporte y el uso de la ventilación manual.

El paciente con sospecha de ME es un paciente en el que confluyen todos los factores para que se produzcan efectos adversos durante su traslado, ya que son enfermos que precisan de ventilación mecánica, de uso de múltiples fármacos y, a menudo, son pacientes con daño grave o politraumatizados. Es por ello que las pruebas más empleadas son aquellas que se pueden realizar a la cabecera del enfermo, siendo los ejemplos clásicos el DTC y los estudios electrofisiológicos. Estos test han demostrado por la experiencia previa que no son el test complementario idóneo por su

capacidad diagnóstica, limitada por factores confusionales que suelen darse con frecuencia en el paciente con daño cerebral irreversible, como son los sedantes, la falta de integridad de algunas vías sensoriales exploradas con estos métodos o la craniectomía descompresiva.

Dentro de las pruebas que resultan más complejas de realizar destacan aquellas que implican la transferencia del paciente a otras dependencias del hospital, por lo que el TC, la RMN, la gammagrafía y la angiografía suponen un mayor riesgo, como se ha expuesto antes, debido a los sucesos asociados al traslado. Por el momento, no existen dispositivos portátiles que permitan realizar de forma fiable un TC, una RMN o una angiografía a pie de cama, pero sí existe un dispositivo portátil que permite hacer una gammagrafía en la cabecera del enfermo, que es el que se ha empleado para llevar a cabo este estudio. En nuestro medio no es habitual el empleo de este tipo de test, pero sí que lo es el uso del DTC, como queda recogido en las estadísticas que ofrece la ONT anualmente. El EEG sigue siendo el test más ampliamente utilizado, a pesar de su reconocida falta de sensibilidad diagnóstica, seguido del DTC o una combinación de ambos. Sin duda, esto se ve influido por la facilidad de evitar el traslado del paciente y la comodidad de obtener resultados a pie de cama. Son pocas las referencias científicas que exploran el empleo de la gammagrafía con un sistema portátil, y no hay estudios que comparen esta con el DTC, salvo un estudio llevado a cabo en este mismo centro con anterioridad (81) y una corta serie alemana (74), no existiendo series grandes con una metodología precisa. El empleo de la GP forma parte de la rutina habitual en el servicio de medicina intensiva del HUVA, no así en el resto de servicios de otros hospitales españoles; consideramos que sería beneficioso dar a conocer los resultados de una forma poco habitual de diagnóstico de ME.

Según esta premisa, nos proponemos estudiar la concordancia de tales test diagnósticos empleados de rutina en nuestra Unidad. Para eso es necesario analizar la sensibilidad y especificidad del DTC y de la GP en el diagnóstico de ME, en condiciones habituales en un servicio de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel.

# 2. HIPÓTESIS

La gammagrafía portátil es un procedimiento con una rentabilidad diagnóstica muy elevada que resulta superior al DTC. Asimismo, la gammagrafía portátil, siempre que esté disponible, se aproxima por sus características al test ideal para el diagnóstico de ME.

## 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la sensibilidad del DTC y de la GP en la confirmación diagnóstica de ME en nuestra serie.

#### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la concordancia de resultados en nuestra serie entre la GP y el DTC para confirmar el diagnóstico de ME en pacientes con diagnóstico clínico de ME.

# 4. MATERIAL Y MÉTODO

Desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2021 se ha llevado a cabo una recogida prospectiva de datos de los pacientes con diagnóstico de ME en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

- Definición de la población en estudio: se han recogido datos de individuos de ambos sexos, sin restricción de edad, que tengan una exploración física compatible con ME y cuya participación en el estudio haya sido consentida por sus familiares. Si bien la limitación de edad no existió, la población más representada es la adulta, dado que el estudio ha transcurrido en el servicio de UCI del Hospital General Virgen de la Arrixaca, donde de forma habitual se admiten pacientes con una edad superior a los 14 años.
- Criterios de inclusión: como criterios de inclusión se aceptan a todos los pacientes que presenten una exploración física compatible con ME cuyos familiares consientan participar en el estudio.
- Criterios de exclusión: se excluyen a todos aquellos pacientes cuyos familiares no consientan su adhesión a este estudio. Tampoco se incluyen los pacientes que no cumplan condiciones óptimas para su evaluación (hipotermia, efecto de sedantes tipo barbitúricos o posible intoxicación que no permitan la realización de una exploración física de forma adecuada).
- Abandono y sustitución de pacientes: los sujetos pueden retirarse en cualquier momento, con o sin motivos, y sin perjuicio para ellos. Los familiares del participante pueden revocar su consentimiento en cualquier momento, sin motivar la causa y sin que por ello se derive en perjuicio alguno. Los individuos que abandonen el estudio no se someterán a un seguimiento adicional ni serán sustituidos. El investigador puede retirar a un sujeto del estudio si considera que este ya no puede cumplir con la totalidad de los requisitos del mismo o si alguno de los procedimientos se considera posiblemente nocivo para él.
- Criterios de retirada: se retirará del estudio a todo paciente en caso de revocación del consentimiento por parte de los familiares o en caso de no resultar fallecido de ME. Los datos ya recogidos de los pacientes que sean retirados del estudio se desecharán.

Se han recogido las siguientes variables con respecto a cada sujeto (Anexo A):

- Variables demográficas para caracterización de la población estudiada: edad y sexo.
- Factores de riesgo cardiovasculares: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia.
- Otras enfermedades relacionadas: síndrome de apnea del sueño, fibrilación auricular, tabaquismo, enolismo crónico.
- Consumo de fármacos: toma de anticoagulantes orales.
- Datos relacionados con la causa de la ME: causa de la ME, fecha del motivo de la ME.
- Exploración clínica compatible con ME.
- Exploraciones complementarias realizadas: resultado del DTC con fecha y hora de su realización, patrón sonográfico del DTC, resultado de la GC con fecha y hora de su realización (según plataforma informática SELENE).
- Otros: realización de craniectomía, donación.

Como opciones posibles en la recogida de datos existen las siguientes posibilidades:

- Exploración clínica compatible con ME: 0 (exploración incompatible), 1 (exploración compatible). En el caso de que la exploración clínica no se haya podido realizar completamente por motivos médicos, el resultado fue recogido como 2 (indeterminado).
- Resultado diagnóstico de la exploración DTC: 0 (exploración no compatible con ME),
   1 (exploración compatible con ME),
   2 (exploración con resultado indeterminado para ME, no concluyente para realizar ningún diagnóstico).
- Resultado diagnóstico de la exploración con GP: 0 (exploración no compatible con ME),
   1 (exploración compatible con ME).

En cuanto a la intervención realizada, se han realizado sobre cada paciente con sospecha de ME por exploración clínica compatible (según dicta el Real Decreto (21) 1723/2012) dos test complementarios: una ecografía DTC y una GC con tecnecio-99 para marcar el

hexametil-propilen-amino-oxima. No se llevó a cabo ninguna técnica de enmascaramiento de los resultados entre ambos test, pudiendo ser conocidos los resultados de ambas pruebas por los facultativos de forma indistinta. De forma habitual en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca se realizan rutinariamente ambos test diagnósticos, si la condición clínica del paciente lo permite, para diagnóstico de ME. Por este motivo, en la mayoría de los pacientes no se han llevado a cabo estudios cuya única funcionalidad fuera la inclusión en este estudio.



Tabla 2. . Cronograma de realización del estudio.

El presente estudio ha sido aprobado por el comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, y su informe favorable se ha incluido en el *Anexo B*.

### 4.1.PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LOS TEST

### 4.1.1. REALIZACIÓN DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC)

La ecografía DTC se basa en el principio del efecto Doppler. De acuerdo con este principio, las ondas de ultrasonido emitidas por la sonda Doppler se transmiten a través del cráneo y se reflejan sobre los glóbulos rojos dentro de los vasos intracraneales. La diferencia en la frecuencia entre las ondas emitidas y reflejadas, conocida como "frecuencia de desplazamiento Doppler", es directamente proporcional a la velocidad de los glóbulos rojos en movimiento (velocidad del flujo sanguíneo). Debido a que el flujo sanguíneo dentro del vaso es laminar, la señal Doppler obtenida en realidad representa una mezcla de diferentes cambios de frecuencia Doppler que forman una representación espectral de la distribución de las velocidades de los glóbulos rojos individuales en el monitor DTC. A continuación, se puede utilizar el análisis espectral para obtener medidas de la velocidad del flujo sanguíneo, así como algunas otras características del flujo dentro del vaso sanguíneo insonado. Los parámetros específicos obtenidos de este análisis espectral incluyen la velocidad sistólica máxima (Vs), la velocidad diastólica final (Vd), el tiempo de carrera ascendente o de aceleración sistólica, el índice de pulsatilidad (PI) y la velocidad máxima media promediada en el tiempo. La velocidad media es un seguimiento continuo de las velocidades máximas en función del tiempo y, en la mayoría de los instrumentos DTC, se calcula y se muestra automáticamente (117).

El examen DTC se realiza utilizando una sonda de ultrasonido de frecuencia de 2 MHz, como recomienda la Sociedad Española de Neurosonología en su documento de consenso (40). Las sondas de mayor frecuencia utilizadas en los estudios Doppler extracraneales no son aplicables para mediciones intracraneales porque las ondas de mayor frecuencia no pueden penetrar adecuadamente a través del cráneo. Además de utilizar una sonda de menor frecuencia, la insonación de las arterias cerebrales sólo es posible a través de regiones más delgadas del cráneo, denominadas ventanas acústicas. Por lo tanto, la familiaridad con la ubicación anatómica de las arterias cerebrales en relación con las ventanas acústicas y las velocidades del flujo sanguíneo para las diversas arterias es fundamental para realizar mediciones precisas del flujo sanguíneo a través del modo no dúplex.

Por este motivo, la técnica debe ser ejecutada en todos los casos por personal experto, familiarizado con el equipo y con amplia experiencia en la realización de la técnica. Las arterias del polígono de Willis se identifican utilizando los siguientes criterios:

- Dirección relativa de la sonda dentro de una ventana acústica específica.
- Dirección del flujo sanguíneo en relación con la sonda.
- Profundidad de la insonación.
- En casos difíciles cuando no es posible diferenciar la circulación anterior de la posterior, se puede utilizar la respuesta del flujo sanguíneo a la compresión o vibración carotídea. En este caso la circulación anterior verá reflejada la vibración procedente de la circulación carotídea de la que se nutre, no siendo así en el caso de la circulación posterior.

A través de la ventana transtemporal se pueden valorar vasos a nivel anterior, medio y posterior. Usando esta ventana, la bifurcación de la ACI se puede identificar a profundidades de 55 a 65 mm con flujo simultáneo hacia y desde la sonda, objetivando desde ese punto tanto la ACM como la anterior (ACA). La ACM se puede encontrar a una profundidad entre 35 y 55 mm de profundidad, mientras que la ACA está a una profundidad entre 60 y 70 mm. La arteria cerebral posterior (ACP) también puede insonarse a través de la ventana transtemporal. En general, el ACP se encuentra 1-2 cm posterior a la bifurcación de la ACI.

La ventana suboccipital con el cuello flexionado se puede utilizar para insonar las arterias basilar y vertebral. La arteria basilar se encuentra típicamente a profundidades de 60 a 70 mm y, a veces, puede seguirse a profundidades de hasta 100 mm. Las arterias vertebrales se localizan con la sonda ligeramente desplazada lateralmente, a una profundidad de 80 a 115 mm. El flujo en la parte superior de la basilar y en las arterias vertebrales generalmente se aleja de la sonda (117).

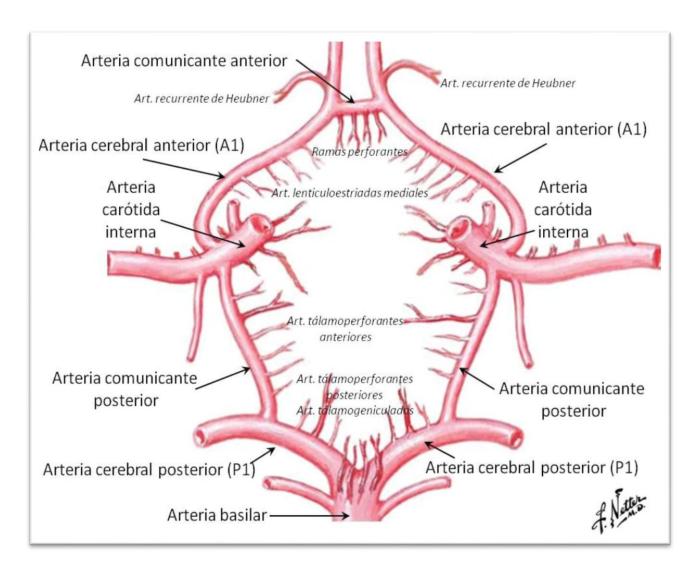


Ilustración 3. Circulación intracraneal. Fuente: Modificado de NETTER, Frank H . Atlas de anatomía humana.

Se ha empleado el equipo Multi-Dop® T MDT-1000 con 1, 2, 4, 8 and 16 MHz de frecuencias Doppler, dotado con una pantalla de 15" en un equipo portátil de un peso aproximado de 10 kg, que se transporta encima de una mesa con ruedas que permite su desplazamiento por la unidad de Cuidados Intensivos.



Ilustración 4. Imagen del ecógrafo doppler empleado Multi-Dop® T MDT-1000

En todos los casos el test ha sido realizado por un facultativo del servicio de Medicina Intensiva experto en su empleo e interpretación. La técnica consiste en insonar ambas ventanas temporales para encontrar flujo en ambas arterias cerebrales medias y localizar así un patrón sonográfico compatible con ME en el territorio anterior de la circulación cerebral. Para localizar flujo en la circulación posterior se insona en la región suboccipital hasta encontrar el patrón de flujo de la arteria basilar. En nuestro estudio no ha sido insonada de forma sistemática ni la ventana transorbitaria ni la carotídea, que sí pueden ser empleadas con otros fines diagnósticos.

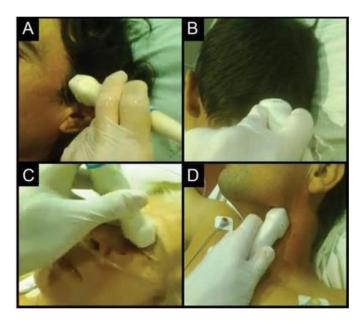


Ilustración 5. Posición de la sonda para la insonación de las diferentes ventanas. A: ventana transtemporal; B: ventana basilar; C: ventana transorbitaria; D: ventana carotídea.

La exploración no se considera completa hasta que no se hayan explorado ambos territorios (anterior y posterior). La no obtención de patrón sonográfico no es constitutiva de ausencia de flujo, a menos que la técnica haya sido realizada por el mismo explorador que en una primera ocasión en la que sí objetivó flujo, por lo que este resultado se clasifica como indeterminado. Los patrones sonográficos compatible con ME en este estudio son los siguientes:

- Picos sistólicos aislados o espigas sistólicas.
- Patrón reverberante o inversión de la onda diastólica.
- Ausencia de flujo intracraneal visualizado previamente por el mismo explorador.

En los tres territorios (circulación de la ACM izquierda, de la ACM derecha y basilar) se debe describir uno de los anteriores patrones sonográficos para poder ser considerado como estudio compatible con ME. La no visualización de un territorio conlleva que el estudio no se considere completo, y, por tanto, no da lugar a un diagnóstico de ME.

### 4.1.2. REALIZACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA (GP) CON TECNECIO-99 CON EQUIPO PORTÁTIL

Una vez confirmada la ME por exploración física compatible, se contacta con el servicio de Medicina Nuclear para llevar a cabo la prueba diagnóstica. Se trata de un proceso que consta de varias etapas, cuyo procedimiento ya fue descrito en un estudio preliminar (81) realizado en este mismo centro y con el mismo protocolo de realización, que se expone a continuación:

1. Preparación control de calidad de radiofármaco: 15 minutos. Εl hexametil-propilen-amino-oxima se marca con aproximadamente 1 110 megabequerelios (MBq) de solución inyectable de 99mTc-pertecnetato sódico proveniente de un generador de 99 molibdeno/99 tecnecio metaestable. A continuación, se añade cloruro de cobalto para estabilizar el compuesto marcado. En todos los marcajes se cumplieron las especificaciones para el eluido (preelución 24 h y no más de 2 h desde elución). El control de calidad de la preparación consistió en una inspección visual, conforme en todos los casos, y en la determinación de pureza radioquímica tras marcaje mediante radiocromatografía de doble desarrollo, con resultados superiores al 90 % de fracción lipofílica en todas las preparaciones. Se utilizó una dosis fija de 925 MBq ± 10 % para adultos, preparada inmediatamente antes de su administración.



Ilustración 6. Identificación de la dosis de radiotrazador y envío en material.

2. Transporte del radiofármaco: Una vez preparado, su transporte y movimiento fue el mínimo imprescindible y siempre justificado. Para ello se utilizaron jeringas blindadas y contenedores que evitaron la dispersión del material radiactivo al medio y que resultan fácilmente descontaminables. Se utilizaron circuitos de transporte que evitaron en la medida de lo posible la coincidencia con personal ajeno al proceso.





Ilustración 7. Transporte del radiofármaco: jeringa blindada y contenedor blindado.

3. Traslado del equipo portátil: se trata de un sistema móvil, de tamaño similar al de un equipo de estudio de electrofisiología o un ecógrafo. El sistema es ligero de movilizar y consta de ruedas que permiten su movilidad sin restricciones. El equipo es fácilmente transportable por un ascensor convencional. Fue transportado por los técnicos nucleares.





Ilustración 8. Tamaño y proporciones del equipo y su transporte.

4. Administración del radiotrazador: La inyección del trazador se realizó utilizando una jeringa blindada y en forma de bolus, a través de una vía venosa central, seguida inmediatamente de una inyección de 10 cc de suero salino fisiológico. Este procedimiento es llevado a cabo generalmente por cualquier miembro del personal de enfermería a cargo del paciente. No precisa de personal diferente del habitual ni con cualificación específica.

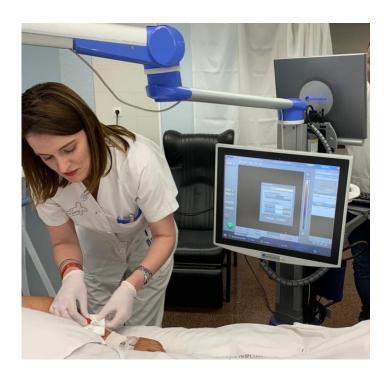


Ilustración 9. Administración del radiofármaco por enfermería.

5. Colocación del equipo: El equipo portátil, que previamente fue trasladado por el técnico nuclear hasta la Unidad de Cuidados Intensivos, se coloca junto a la cama del paciente. El técnico adecúa la posición del colimador mediante el brazo articulado para adaptarlo a la posición adecuada que permita obtener imágenes tras la administración del trazador.



Ilustración 10. Colocación de la GP para la adquisición de imágenes.

6. Obtención de las imágenes: Se obtuvieron imágenes estáticas de cerebro a los 5 min postinyección en ambas proyecciones laterales, usando para ello la minigammacámara portátil Sentinella®. El tiempo de adquisición de cada imagen fue de 300 s; para ello se utilizó un colimador tipo Pinhole de 2.5 mm de diámetro. La sensibilidad del sistema con este colimador es de 110 cpm/Ci (cuentas por minuto/microcurios) a 5 cm de distancia y de 38 cpm/Ci a 10 cm de distancia, y la resolución espacial a los 3.5 y 10 cm es de 5.4, 7.3 y 12.3 mm, respectivamente.





Ilustración 11. Adquisición de imágenes en posición lateral y anterior.

6. Análisis de las imágenes: La interpretación de las imágenes fue realizada por médicos especialistas en medicina nuclear. La ausencia de perfusión en hemisferios cerebrales y fosa posterior (signo del "cráneo hueco") se consideró como el patrón gammagráfico compatible con ME.

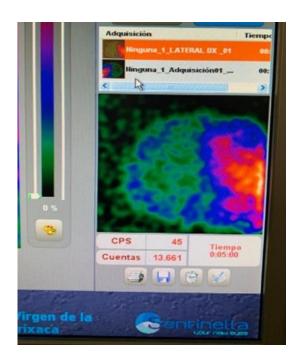


Ilustración 12. Imagen del patrón gammagráfico compatible con ME.

7. Cuidados posgammagrafía: Los cuidados del paciente no se modificaron por parte del personal de UCI, si bien en la medida de lo posible se evitó el contacto directo (distancia menor de 30 cm) durante períodos superiores a 10 min en la primera hora tras la realización de la prueba.

En cuanto a la radioprotección, se desarrolló un estudio (81) previo en el que empleaban la gammagrafía en el servicio de UCI para realizar el diagnóstico de ME. Para dicho estudio se consensuó con el servicio de Radioprotección del hospital que procedió a la realización de un análisis a través de dosimetría de área de la radiación recibida de cada estudio por los trabajadores profesionalmente expuestos. La dosis transmitida de un paciente a un profesional que permanezca 5 min después de

la inyección del radiotrazador a una distancia menor de 30 cm durante más de 10 min sería de 9.9 mcSv (microsievert) 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).

En la Tabla 2 se muestra la radiación producida por algunas de las pruebas complementarias habitualmente empleadas en la atención médica:

Procedimiento	Las dosis de radiación efectiva aproximada	
Tomografía computarizada (TC) - abdomen y pelvis	7.7 mSv	
Rayos X de la columna lumbar	1.4 mSv	
Tomografía computarizada (TC) - cerebro	1.6 mSv	
Rayos X del tórax	0.1 mSv	
Tomografía computarizada (TC)—tórax	8.8 mSv	
Mamografía digital de detección	0.21 mSv	

Tabla 3. Radiación de algunas de las pruebas complementarias habituales. Fuente: modificada de <a href="https://www.radiologyinfo.org/es/info/safety-xray">https://www.radiologyinfo.org/es/info/safety-xray</a>

### 4.2. ESTADÍSTICA.

Para la realización del análisis estadístico de los datos (recogida y clasificación) se han empleado el programa Excel, cuyas variables recogidas se muestran en el Anexo B. Los datos se expresaron como medias, medianas o proporciones con sus correspondientes desviaciones estándar o rangos intercuartílicos. Las variables se consideraron en función de su distribución.

Se ha realizado un cálculo del tamaño muestral previo al inicio del estudio. A partir de la población de sujetos diagnosticados de ME mediante exploración clínica (referencia), y dado que la proporción esperada de los resultados positivos mediante DTC es de al menos el 70% y la proporción esperada mediante la GP es de al menos el 90% (en base a datos de la literatura científica), considerando un ratio 1:1, asumiendo un riesgo alfa del 0.05 y una potencia del 90%, el tamaño muestral considerado necesario para el estudio es de 62 pacientes.

Se ha llevado a cabo una categorización de los resultados de los test sometidos a estudio, obteniendo los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo del test para la muestra dada, expresados como porcentaje.

Se ha calculado el Coeficiente kappa (κ) de Cohen, que mide la concordancia entre dos exámenes en sus correspondientes clasificaciones en categorías mutuamente excluyentes. Representa la proporción de acuerdos observados más allá del azar respecto del máximo acuerdo posible más allá del azar. El número de casos necesario para detectar un Índice kappa considerado como válido (kappa >0.6) será de 81.

Para el soporte y tratamiento de los datos se realizó el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM, Armonk, NY, USA), en su versión 25.0.

## 5. RESULTADOS

Durante el período de reclutamiento del estudio (1 de enero de 2020 a 31 de diciembre de 2021) se han reclutado un total de 110 pacientes en ME en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, España, cuyos familiares han consentido participar en el estudio. Hubo un caso en el que los familiares de un paciente no consintieron su adhesión a este estudio, y, por tanto, sus datos no fueron recogidos.

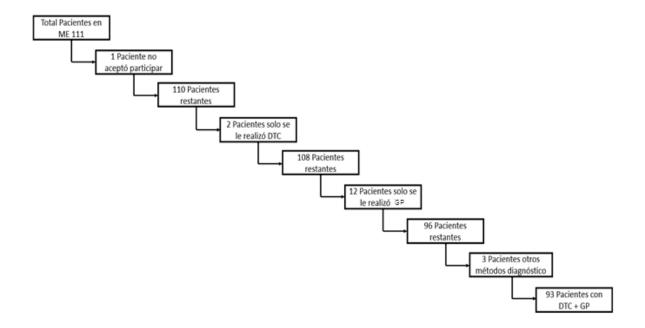


Figura 7. Flujograma del estudio.

En cuanto a las características demográficas de la población estudiada, 66 fueron hombres (60 %) y 44 mujeres (40 %). La mediana de edad fue de 58.5 años, con un rango intercuartílico de 30 años. La moda fue de 47 años. La desviación estándar fue de 17.48 años. La edad mínima de la muestra fue de 15 años, y la máxima de 86.

	Edad				
Media 57 15	N total	110			
Wicala 07,10	Media	57,15			
Mediana 58,50	Mediana	58,50			
Moda 47 <sup>a</sup>	Moda	47ª			
Desv. Desviación 17,487	Desv. Desviación	17,487			
Mínimo 15	Mínimo	15			
Máximo 86	Máximo	86			

Tabla 4. Descriptivo de la edad de la muestra.

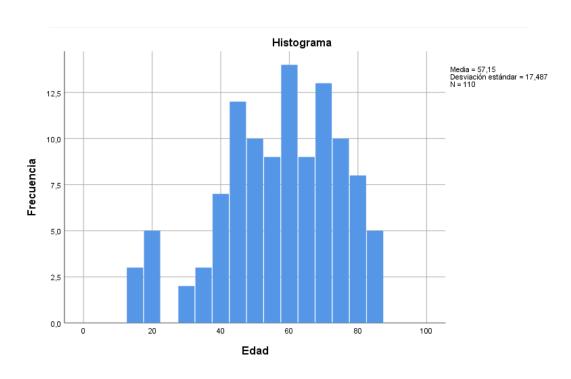


Figura 8. Distribución de edad en la muestra.

La edad media estratificada por causa de fallecimiento resultó de 66.26 años en el ACV hemorrágico (mínima de 42 y máxima de 85 años); de 61.41 años en el ACV isquémico (mínima 35 y máxima 79); de 46.75 años en los pacientes fallecidos por edema tóxico-metabólico (mínima 21 y máxima 74 años); de 47.63 años en la encefalopatía postanóxica (mínimo 17 y máximo 72 años); de 44.92 años en la HSA (mínimo 15 y máximo de 75 años); de 52.19 años en los fallecidos por TCE grave (mínimo 20 y máximo 86 años). El paciente cuya causa de muerte se desconoce tenía 60 años cuando se produjo el fallecimiento.

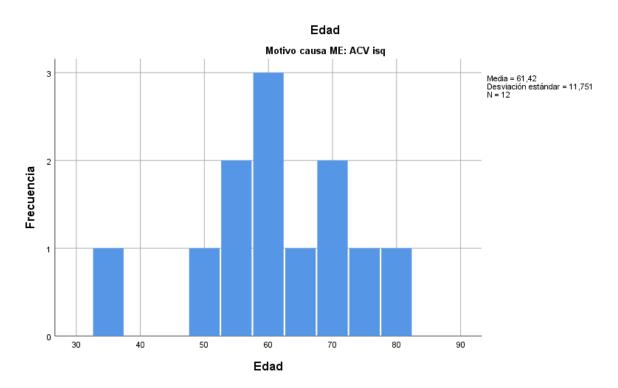


Figura 9. Distribución de edad en pacientes fallecidos por ACV isquémico

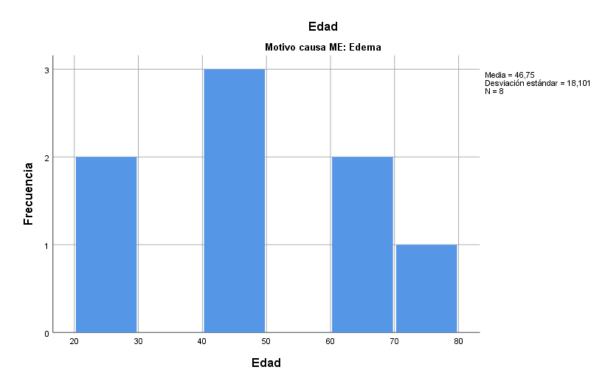


Figura 10. Distribución de edad en pacientes fallecidos por edema tóxico-metabólico

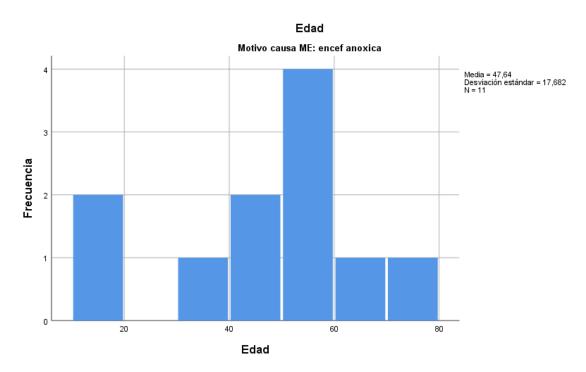


Figura 11. Distribución por edad en pacientes fallecidos por encefalopatía postanóxica.

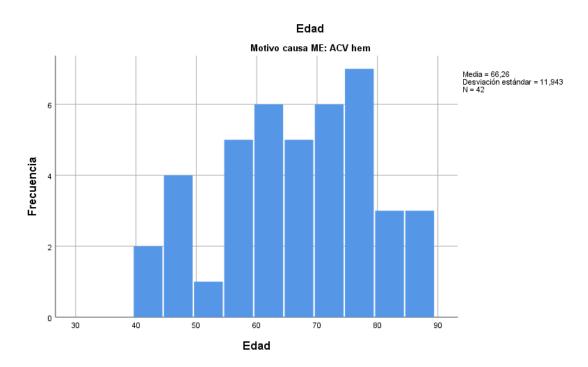


Figura 12. Distribución de edad en pacientes fallecidos por ACV hemorrágico.

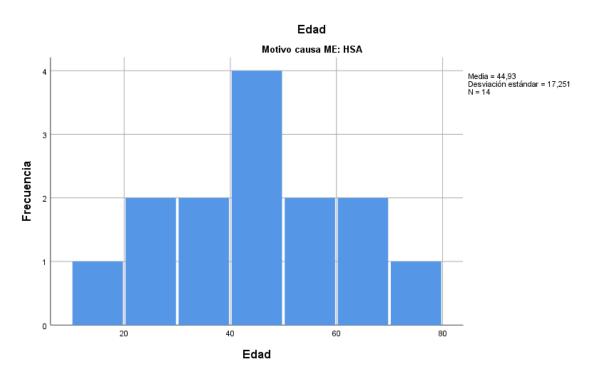


Figura 13. Distribución de edad en pacientes fallecidos por HSA.

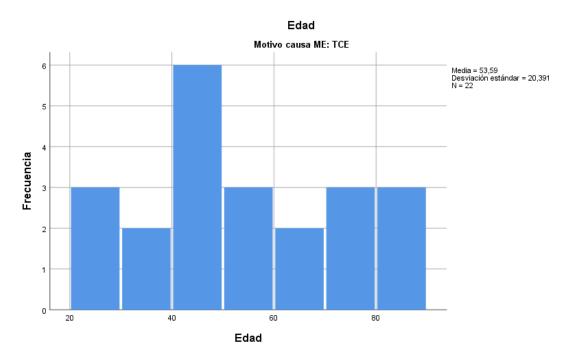


Figura 14. Distribución de edad en pacientes fallecidos por TCE.

En cuanto a las casusas de fallecimiento, sólo en un caso (1/110) no se obtuvo prueba de imagen y se diagnosticó al paciente por exploración física compatible, por lo que a la hora de establecer las estadísticas de frecuencia de causas de muerte, todas ellas conocidas, no se ha tenido en cuenta para los cálculos. Este caso de fallecimiento sin neuroimagen era el de un paciente infectado por SARS-CoV-2 con una asistencia ventilatoria tipo ECMO venovenoso. El paciente presentaba una exploración física compatible con ME; por inestabilidad hemodinámica y motivos logísticos no se pudo recurrir a pruebas complementarias antes de su fallecimiento. De este modo, se han tomado 109 pacientes con causa de ME conocida:

- El ACV hemorrágico fue la causa más frecuente de fallecimiento, con 42 pacientes (42/109: 38.5 %).
- El TCE fue la segunda causa más frecuente, con 22 pacientes (22/109: 20.1 %);
- La HSA fue la tercera causa más frecuente en la muestra, con 14 pacientes (14/109:12.8 %);

- El ACV isquémico fue la cuarta causa más frecuente, con 12 pacientes (12/109:11 %).
- La encefalopatía postanóxica fue la quinta causa más frecuente, con 11 pacientes (11/109:10 %).
- El edema tóxico-metabólico fue la causa menos frecuente de ME conocida, con 8 pacientes (8/109:7.3 %).

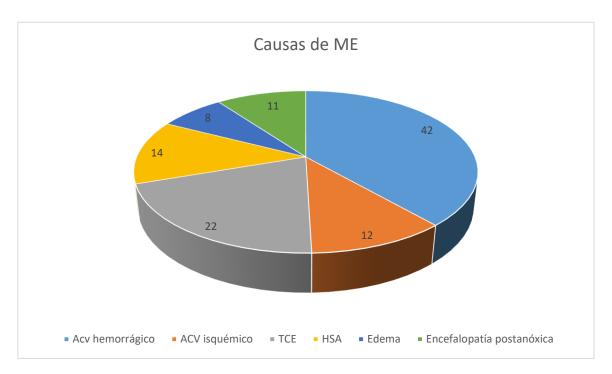


Figura 15. Causas de ME conocidas

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes, de forma global la hipertensión arterial (HTA) estuvo presente en el 49.1 % de ellos; el 24.5 % padecía diabetes (DM) y el 35.4 % padecía dislipemia (DLP). Un 14.5 % de los pacientes tuvo fibrilación auricular previa, y de ellos, el 87.5 % estaban anticoagulados. El porcentaje que pacientes anticoagulados en el grupo de los pacientes que sufrieron ACV hemorrágico fue del 28.5 %, mientras que la media de los otros

grupos fue del 1.4 % (1 paciente cuya causa de ingreso fue el TCE grave). El síndrome de apnea del sueño (con o sin tratamiento prescrito) fue descrito en el 7.2 % de los enfermos.

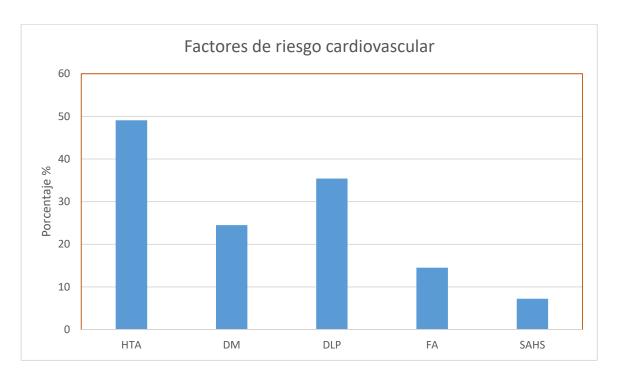


Figura 16. Factores de riesgo cardiovascular global.

Los factores de riesgo cardiovascular en función de la causa de la ME fueron los siguientes:

La HTA estuvo presente en 32/42 fallecidos de ACV hemorrágico, 9/12 de ACV isquémico, 2/8 de edema tóxico-metabólico, 2/11 por encefalopatía postanóxica, 2/14 secundario a HSA, 6/22 fallecidos de TCE grave, y el paciente fallecido de causa desconocida padecía HTA.

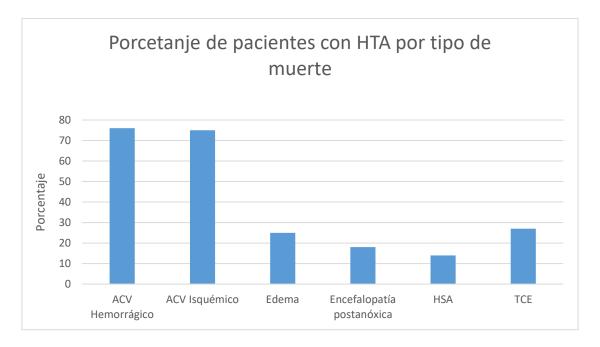


Figura 17. Distribución de la HTA según causa de ME.

La DM estuvo presente en 12/42 fallecidos de ACV hemorrágico, 6/12 de ACV isquémico, 2/8 de edema tóxico-metabólico, 2/11 por encefalopatía postanóxica, 1/14 secundario a HSA, 4/22 fallecidos de TCE grave, y el paciente fallecido de causa desconocida no padecía DM.



Figura 18. Distribución de la DM según la causa de ME

La FA estuvo presente en 12/42 fallecidos de ACV hemorrágico, 2/12 de ACV isquémico, 0/8 de edema tóxico-metabólico, 0/11 por encefalopatía postanóxica, 0/14 secundario a HSA, 2/22 fallecidos de TCE grave, y el paciente fallecido de causa desconocida no tenía entre sus antecedentes la FA.

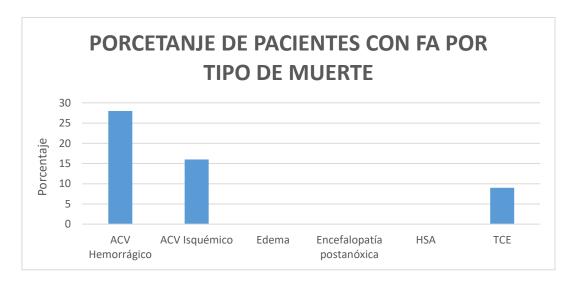


Figura 19. Distribución de la fibrilación auricular según la causa de ME.

De los pacientes que estaban en tratamiento anticoagulante en el momento de producirse la causa del fallecimiento 12/42 fallecieron de ACV hemorrágico (en el 100 % su indicación fue la FA), 0/12 de ACV isquémico, 0/8 de edema tóxicometabólico, 0/11 por encefalopatía postanóxica, 0/14 secundario a HSA, 2/22 fallecieron de TCE grave (en ambos casos la indicación fue la FA), y el paciente fallecido de causa desconocida estaba recibiendo en ese momento tratamiento con anticoagulación intravenosa (bivalirudina) por la terapia de soporte ventilatorio ECMO.

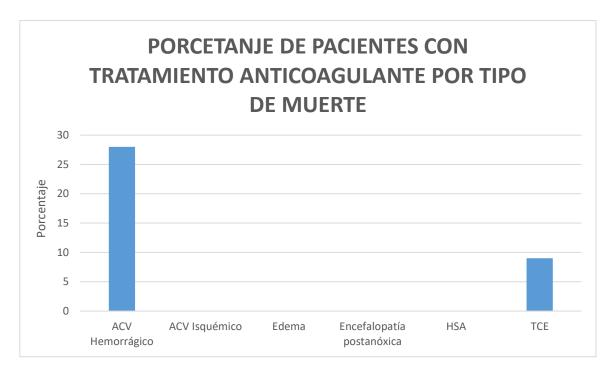


Figura 20. Distribución de la toma de anticoagulantes según la causa de ME.

La DLP estuvo presente en 19/42 fallecidos de ACV hemorrágico, 7/12 de ACV isquémico, 2/8 de edema tóxico-metabólico, 3/11 por encefalopatía postanóxica, 3/14 secundario a HSA, 5/22 fallecidos de TCE grave, y el paciente fallecido de causa desconocida no tenía entre sus antecedentes la DLP.

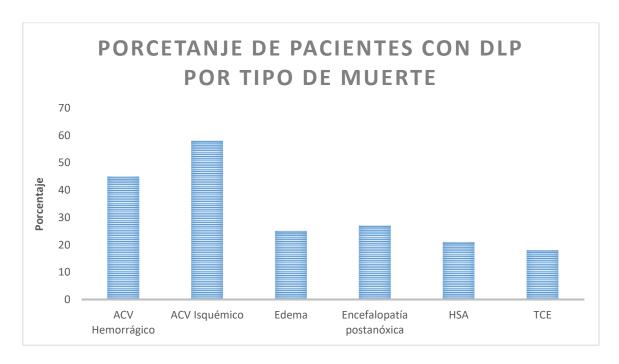
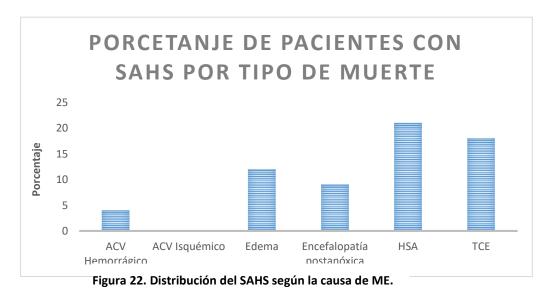


Figura 21. Distribución de la dislipemia según la causa de ME.

El SAHS estuvo presente en 2/42 fallecidos de ACV hemorrágico, 0/12 de ACV isquémico, 1/8 de edema tóxico-metabólico, 1/11 por encefalopatía postanóxica, 3/14 secundario a HSA, 1/22 fallecidos de TCE grave, y el paciente fallecido de causa desconocida no tenía entre sus antecedentes el SAHS.



En la mayoría de los casos (82.7 %) el motivo de ingreso en la UCI correspondió con la causa que llevó a la ME; solo en un 17.2 % de los casos no fue así, a saber:

- Los 11 pacientes que ingresaron por parada cardiorrespiratoria en la UCI y fallecieron por encefalopatía postanóxica.
- 1 paciente ingresó en la UCI por TCE, produciéndose la ME por edema secundario a meningitis bacteriana de inicio desconocido.
- 1 paciente ingresó en UCI por estatus convulsivo, falleciendo por edema secundario a crisis no controlables.
- 1 paciente ingresó por acidosis láctica secundaria a metformina que falleció por edema secundario a alteraciones metabólicas.
- 1 paciente ingresó por ACV isquémico y falleció por transformación hemorrágica de este.
- 1 paciente ingresó en UCI tras craneoplastia programada, falleciendo por hematoma subdural tras el procedimiento.
- 1 paciente ingresó de forma programada tras cirugía de colocación de asistencia ventricular izquierda, falleciendo de ACV hemorrágico.
- 2 pacientes ingresaron por bronconeumonía bilateral grave por SARS-CoV-2, y precisaron asistencia respiratoria tipo ECMO venovenoso, falleciendo uno de ellos por ACV hemorrágico, y el otro sin filiar causa por fallecimiento precoz sin prueba de imagen.

La craniectomía descompresiva se llevó a cabo como medida terapéutica en 11 pacientes, un 10 % del total de la población estudiada; la causa más frecuente que llevó a realizar la craniectomía en estos casos fue la HSA (7 pacientes, 63.6 %). El resto se realizaron a consecuencia de 1 TCE, 1 caso de edema tóxico-metabólico tras intoxicación por metanol, 2 ACV hemorrágicos (1 de ellos tras transformación hemorrágica de un ACV isquémico). La edad media de los pacientes en los que se

practicó la craniectomía fue de 46.27 años. La edad máxima en este subgrupo fue de 75 años y la mínima de 21 años, ambos casos correspondientes a pacientes con diagnóstico de HSA.

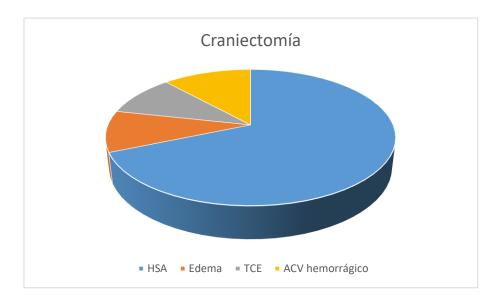


Figura 1. Proporción de pacientes con craniectomia descompresiva según causa.

El tiempo medio desde que se produjo la causa de ME hasta el diagnóstico clínico fue de 2.3 días, con una media de 2.8 días hasta la realización de un test auxiliar congruente y la retirada de medidas, o donación de 3.1 días. El tiempo medio desde que se realiza una exploración física compatible con ME hasta que se realiza el estudio con DTC fue de 6.47 horas. El tiempo medio desde la exploración física compatible con ME hasta la realización de la GP fue de 11.89 horas. De aquellos pacientes que fueron sometidos a ambos test diagnósticos (93 pacientes), el 84.9 % fueron sometidos en primer lugar al estudio con DTC y, en segundo lugar, a la GP.

La exploración física fue completa en 101 pacientes. Los datos correspondientes a las exploraciones de ME de los pacientes incluidos en la muestra que fueron explorados con al menos un test complementario se recogen en el *Anexo C*. En 9 pacientes no pudo realizarse completa la exploración clínica por TCE con afectación ocular que impidió la exploración de reflejos oculares (2 casos de 9) y por inestabilidad hemodinámica y/o compromiso respiratorio que impidió la realización del test de apnea (7 casos de 9). Un 84.5 % (93/110) de los pacientes fallecidos de ME fueron estudiados con los 2 test complementarios (93 fallecidos), mientras que un 1.8 % sólo con DTC (2 pacientes) y un 10.9 % sólo con GP (12 pacientes). Una minoría, un 2.7 % (3 pacientes), fue diagnosticada por otros medios (exploración clínica únicamente n=2; RMN casual realizada por otro motivo, n=1).

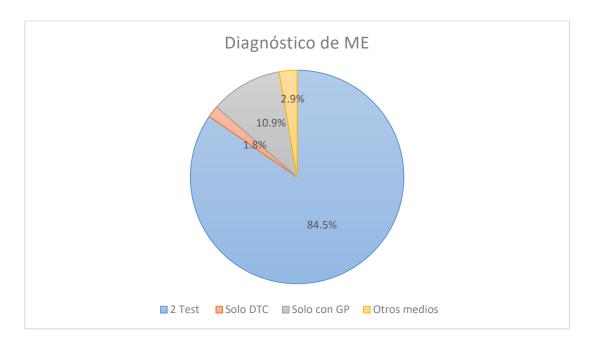


Figura 23. Empleo de los test diagnósticos en la muestra.

El DTC fue completo en todos los pacientes, salvo en un caso, en el que no se llegó a explorar los 3 territorios por ser portador de collarín rígido el paciente y no poder completar la exploración basilar sin su retirada, interpretándose su resultado como indeterminado. En todos los casos el DTC fue

posterior a la realización de la exploración clínica, siendo esta compatible con ME. Se realizaron un total de 95 DTC tras la exploración clínica, siendo concluyente con el diagnóstico en 55 de ellos, calculando una sensibilidad del 61.7 % (IC 95% 48.9%-74.5%). El valor predictivo positivo fue del 90.1 % (IC 95% 82.3%-97.9%).

En 29 casos el DTC arrojó un resultado indeterminado: no fue capaz de ver flujo en alguno de los territorios explorados (29/95). No fue diagnóstico en un 30.5 % de las ocasiones en las que se empleó. El número de casos falsos positivos fue de 6; el de falsos negativos, de 5. De los 29 casos, en 10 de ellos (34.5 %) la arteria basilar fue la que no evidenció flujo; en 8, fue la ACM derecha (27.6 %), y en 7, la ACM izquierda (24.3 %). En 4 casos (13.8 %) no se observó flujo en más de un vaso.

El patrón sonográfico más frecuentemente encontrado en la muestra fue el de picos sistólicos aislados en los 3 territorios (39 casos de 63 pacientes con DTC compatible con ME). No se dio el caso de no visualizar flujo intracraneal tras haber sido visto por el mismo explorador, puesto que no se hizo monitorización con DTC.

	ACM izda	ACM dcha	Basilar
Inversión diastólica	4	2	13
Picos sistólicos	60	63	51
No señal	7	8	10
Flujo normal	3	3	4

Tabla 5. Vasos explorados en los pacientes con DTC y su resultado.

Hubo 5 casos en los que el DTC arrojó un resultado falso negativo comparado con la exploración clínica, que fue completa en los 5 casos y compatible con la sospecha de ME. Además, la GP realizada

arrojó un resultado congruente con la exploración física. A continuación, se enumeran las particularidades de cada caso:

- En dos casos en los que la exploración clínica dio un resultado congruente con ME, el DTC conservaba componente diastólico en los 3 territorios. En uno de los casos, el estudio DTC se hizo 114 minutos después de la realización de la GP, y en el otro, 37 minutos antes el DTC que la GP. Esta última fue congruente con el diagnóstico por exploración clínica de ME para ambos casos.
- Hubo un paciente en el que el DTC encontró flujo presente en ACM izquierda, con el resto de territorios con hallazgo de picos sistólicos. La GP, que se realizó 26 minutos después, arrojó un resultado compatible con ME congruente con la exploración clínica. Este paciente era portador de craniectomía descompresiva frontotemporal izquierda.
- Hubo un caso en el que el paciente portador de asistencia ventricular izquierda evolucionó
  a ME por exploración clínica. En este caso, el DTC insonó un flujo continuo doppler. Se
  realizó una GP compatible con la sospecha de ME. Entre ambas transcurrieron 1 hora y
  23 minutos, siendo previa la GP.
- En el último caso de los expuestos, el paciente conservaba flujo en la arteria basilar con el resto de territorios congruentes con la sospecha de ME con picos sistólicos aislados, mientras que la exploración clínica y la GP fueron compatibles con ME (la GP fue realizada 17 minutos después del DTC).

Para conocer la sensibilidad del DTC se han tomado en cuenta los resultados tanto falsos negativos enumerados anteriormente como aquellos en los que el resultado fue indeterminado, es decir, todos aquellos resultados no diagnósticos de ME. En el caso de no contar con los resultados indeterminados (29 casos) para calcular la sensibilidad y, por tanto, excluirlos del estudio, la sensibilidad sería del 91.6 %.

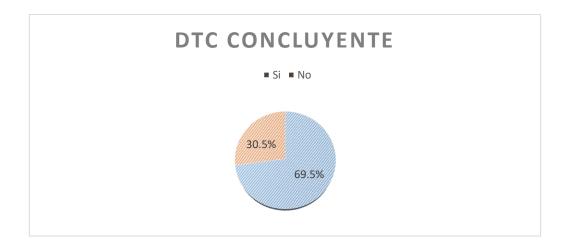


Figura 24. DTC concluyente

Además de los resultados falsos negativos, hubo 6 casos falsos positivos de la exploración DTC. Estos resultados son intermedios, puesto que para este estudio se han reclutado sólo pacientes fallecidos por ME. En todos los casos en días sucesivos se repitió estudio DTC sin que variara el resultado obtenido. Estos casos se han etiquetado como falsos positivos al encontrar que el resultado de la GP fue compatible con flujo intracraneal y que a la reexploración en 4 de ellos se encontraron reflejos aun presentes. En los otros 2 pacientes la exploración inicial no se había podido realizar completa por imposibilidad para la realización del test de apnea. En estas 2 ocasiones se tuvo en cuenta el resultado de la GP como resultado real de la situación de los pacientes, es decir, que seguían vivos. La craniectomía estuvo presente en uno de los casos de falsos positivos. Estos casos se exponen a continuación:

• 1 paciente presentó un DTC compatible con ME (picos sistólicos visualizados en los 3 territorios) con una GP con captación de radiotrazador en territorio posterior. A la reexploración, el paciente presentaba reflejo tusígeno débil aunque presente. La GP tuvo que ser repetida, existiendo una demora total de 49 horas y 46 minutos entre el primer DTC y la GP congruente, siendo también la exploración clínica ya compatible con ME.

- 1 paciente presentó DTC con picos sistólicos en territorio anterior (ambas ACM) e inversión diastólica en arteria basilar, compatible este hallazgo con ME. En la GP realizada posteriormente se objetivó captación de radiotrazador en territorio posterior. En la reexploración física persistía reflejo tusígeno. Al día siguiente se realizó una nueva GP que fue compatible con ME, con una diferencia temporal de 28 horas y 17 minutos entre el primer DTC y la GP.
- En 1 paciente se realizó un DTC con un primer resultado de picos sistólicos en los 3 territorios, no congruente con la GP que se realizó ese mismo día (persistencia de captación en ambos hemisferios). Este paciente presentaba intolerancia hemodinámica al test de apnea, por lo que no se pudo completar la exploración clínica. La GP fue repetida cada 24 horas aproximadamente hasta que arrojó un resultado positivo para ME a las 73 horas y 43 minutos del primer DTC.
- 1 paciente presentó DTC con inversión diastólica en los 3 territorios, con una primera GP con persistencia de flujo intracraneal en fosa posterior. La exploración física de este paciente no se pudo hacer completa por intolerancia hemodinámica al test de apnea. La GP se repitió a las 23 horas y 12 minutos del primer DTC, objetivándose ya la ausencia de captación del radiotrazador, y, finalmente, la ME.
- En un caso se realizó un DTC compatible con ME por hallazgo de picos sistólicos en los 3 territorios. Este paciente presentaba reflejos troncoencefálicos persistentes a la exploración tras la realización del DTC valorado por un segundo explorador más experto. Se realiza una primera GP 3 horas y 14 minutos después del DTC, en la que persiste flujo en circulación anterior y posterior. A las 25 horas y 37 minutos del primer DTC se realiza nueva GP en la que se objetiva ausencia de captación. La pérdida de reflejos fue completa antes de la última GP. Este paciente era portador de craniectomía descompresiva.
- En el último caso, en una paciente se realizó DTC compatible con ME consistente en picos sistólicos en ambas ACM e inversión diastólica en territorio posterior. A la reexploración, la paciente mantenía estímulo respiratorio en el test de apnea. La GP realizada ese mismo día arrojó un resultado negativo para ME con captación en hemisferio izquierdo. Fue

PRECOZ DE MUERTE ENCEFÁLICA

preciso repetir este último estudio hasta en 3 ocasiones cada 24 horas, existiendo una

demora entre el primer DTC falso positivo y la GP congruente de 74 horas y 19 minutos.

Los valores de especificidad y valor predictivo negativo no han podido ser calculados en nuestra

serie al no existir resultados verdaderos negativos en la muestra estudiada, puesto que sólo se han

realizado exploraciones complementarias a pacientes con exploración clínica compatible con ME.

Los 11 pacientes con craniectomía fueron estudiados con DTC. Se vio 1 paciente portador de

craniectomía descompresiva en el grupo de los falsos negativos (1 de 5 casos) y otro en el de los

falsos positivos (1 de 6 casos). El resto de pacientes con craniectomía fueron pacientes en los que el

DTC arrojó un resultado de ME concluyente en 6 casos, dando en los otros 3 un resultado

indeterminado.

Hubo 2 pacientes en los que se realizó estudio DTC únicamente para diagnosticar la ME. En ambos

casos los resultados fueron compatibles con la exploración clínica con presencia de picos sistólicos

en los 3 territorios. En estos dos casos, por imposibilidad técnica no fue posible realizar la GP (en un

caso por uso del equipo en quirófano y en otro por inestabilidad del paciente en horario nocturno

que aceleró el proceso de retirada de medidas sin ser candidato a donar debido a contraindicación

médica).

En 105 pacientes se realizó GP, siendo el resultado concluyente en todos los casos. No se han

encontrado casos indeterminados en esta exploración. En 2 individuos se realizaron hasta 3 GP para

llegar al diagnóstico de ME. La GP fue congruente con la sospecha de ME por exploración clínica en

todos los casos, con una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100 %. En los casos falsos

positivos del DTC se tomó como verdad el resultado de la GP en aquellos pacientes en los que no se

pudo completar la exploración clínica por motivos médicos (2 casos), por la mayor sensibilidad

recogida en la literatura. En los otros 4 casos de falsos positivos del DTC la GP fue congruente con el

118

resultado de la reexploración clínica, existiendo concordancia del 100% entre la exploración clínica y

el resultado de la GP.

No se ha encontrado en nuestra serie ningún caso de falso positivo ni de falso negativo para

ME de la GP. En 1 caso se objetivó captación de trazador en un hematoma craneal, que pudo ser

fácilmente diferenciado del flujo persistente intracraneal mediante la realización de estudios anterior

y laterales. En los 12 casos en los que sólo se realizó GP, esta arrojó un resultado inequívoco para ME

en el primer estudio. En aquellos casos en los que el DTC arrojó un resultado indeterminado y no

pudo diagnosticar la ME (29 pacientes de un total de 95 DTC realizados) los resultados de la GP fueron

concordantes con la exploración clínica.

En sólo un caso fue preciso modificar la atención y cuidados recibidos por el paciente, ya que

la enfermera responsable estaba gestando, siendo sustituida por otra compañera tras la inyección

del radiotrazador a fin de minimizar los posibles efectos adversos derivados de la radiación.

En nuestra serie no existen casos de verdaderos positivos para el DTC, no habiéndose

realizado test complementarios a pacientes con exploración clínica inicial no compatible con ME. En

5 pacientes sí se dio el caso de encontrar persistencia de reflejos tras la reexploración clínica, todos

ellos con flujo intracraneal preservado visualizado en la GP. Estos casos la GP detectó a estos

pacientes (5/5), la especificidad aplicada a esta pequeña población es del 100%.

Comparando los resultados del DTC con la GP, ambos fueron concordantes finalmente en

55 casos para diagnosticar la ME, sobre un total de 93 pacientes que tuvieron las 2 exploraciones. El

índice de kappa de Cohen calculado para comparar dos variables cualitativas (resultados compatibles

con ME DTC-GP sí/no) fue de 0.59.

119

Un 67.2 % de los fallecidos (74 pacientes) fueron finalmente donantes. Un 24.5 % tuvo alguna contraindicación clínica de cara a la donación (9 tenían antecedente oncológico que contraindicaba la donación, 1 tenía infección activa por SARS-CoV-2 al fallecimiento, 11 fallecieron en situación de fallo multiorgánico, 6 tenían enfermedades crónicas en los órganos susceptibles de ser donados). Un 8.1 % de familiares negaron la donación (2 por motivos religiosos, 1 por voluntad expresada por el fallecido antes de la muerte, 6 por desconocimiento de la voluntad del fallecido o deseo de la familia de no donar).

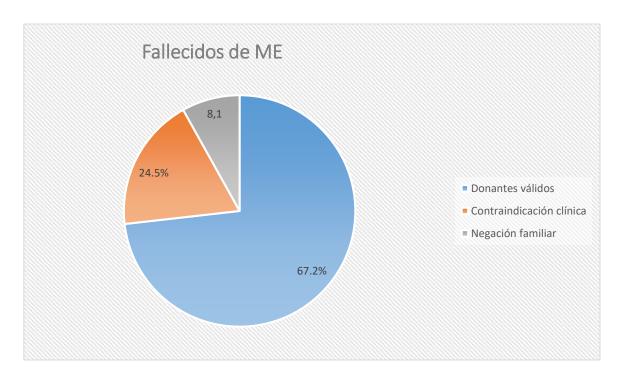


Figura 25. Fallecidos de ME.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. SENSIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL

La sensibilidad del DTC, comparado con la exploración física, es de un 61.7 % en nuestra serie. Esta cifra es inferior a la recogida por la literatura en diferentes estudios (87) (89) (90) (98). En estos el rango de sensibilidad encontrado oscila entre un 70.5 % (95) (99) hasta el 100 % (97), si bien los criterios empleados para diagnóstico han variado con el paso del tiempo y la validez de estos resultados no es comparable con el transcurrir de los años. Un estudio reciente (110) le otorga una sensibilidad al DTC del 89.9 % y una especificidad del 100 %.

Estudios con sensibilidades más altas fueron realizados bajo la premisa de que sólo era preciso evaluar la circulación anterior mediante las ACM para establecer el diagnóstico (90). Otros trabajos (96) (101) abogan por insonar la arteria oftálmica a través de la ventana transorbitaria como forma de aumentar la sensibilidad del DTC, obteniendo valores más elevados. En nuestra serie no hemos considerado la valoración de esta última por el riesgo de mostrar un resultado equívoco y no estar recomendado de rutina. Los criterios seguidos en este estudio son los recogidos por la Sociedad Española de Neurosonología (40) en un documento publicado en 2009, que sigue en vigor en la actualidad, explorando tanto la circulación anterior como la posterior. Precisamente la circulación posterior no pudo ser visualizada en el DTC en la mayor parte de los casos de nuestra serie que dieron un resultado indeterminado y, por tanto, no diagnóstico. Otros estudios (95) descartan en sus estadísticas a los pacientes sin ventana sonográfica , que nosotros sí hemos incluido en nuestros cálculos, ya que arrojan un resultado del test no diagnóstico de ME que consideramos que debe ser tenido en cuenta a la hora de calcular la sensibilidad. En nuestra serie, si no se toman estos pacientes para el cálculo de la sensibilidad, esta alcanzaría el 91.6 %.

En un 30.5 % de pacientes, el DTC fue incapaz de establecer un diagnóstico por no visualización de patrones sonográficos sugestivos de ME, siendo diagnosticados finalmente por GP junto con la exploración clínica. Según la literatura, hasta un 20 % de los pacientes no van a tener una ventana ósea adecuada (88) (93) para llevar a cabo el DTC. En nuestra serie este porcentaje es mayor al descrito. Esto puede ser debido a que, puesto que no se hacen exploraciones seriadas en este estudio, la opción de no visualización de flujo visto previamente por el mismo explorador no se da en ningún caso. Algunos pacientes con HSA y ACV isquémico y hemorrágico han sido monitorizados con DTC durante el seguimiento, pero en ninguno de estos casos el mismo explorador que realizó el seguimiento fue el que realizó el estudio para diagnóstico de ME. Esto es fruto del trabajo de una unidad de Cuidados Intensivos en la que, por logística del servicio, no siempre se puede recurrir al mismo explorador para la realización de los estudios.

Teniendo en cuenta que nuestra serie recoge únicamente pacientes fallecidos, no resulta posible calcular los valores de especificidad y de valor predictivo negativo, ya que no se cuenta con casos sobre los que calcular estos valores, no existen casos de verdaderos negativos en nuestra serie. Esto ocurre en los estudios publicados que siguen una metodología similar a la nuestra, reclutando sólo pacientes con exploración clínica compatible con ME. En el metaanálisis del año 2016 (104), de los 22 estudios que recoge sólo en 12 es posible hacer el cálculo de la especificidad. Únicamente en aquellos estudios en los que se aplica el DTC también a pacientes vivos es posible realizar el cálculo de la especificidad, como ocurre en otras publicaciones (95) (118) (119), en las que comparan los pacientes en ME con pacientes comatosos con una puntuación de la escala Glasgow baja. En la literatura queda recogido que se trata de una prueba altamente específica, cercana al 100 % de especificidad (104).

Existen casos en nuestra serie en los que el DTC arrojó un resultado negativo para ME (persistencia de flujo intracraneal), que no fue confirmado con la GP ni con la exploración física, siendo resultados falsos negativos del DTC (5 casos de 95 DTC realizados). En nuestra serie, los casos

de falsos positivos del DTC con respecto a la exploración clínica y confirmados con la GP acabaron siendo concordante con ellas con el paso del tiempo.

Los casos de falsos positivos (94) y falsos negativos (88) para el DTC han sido documentados en publicaciones previas, alcanzando en nuestra serie cifras similares a las ya publicadas. En un artículo (110) cifran en hasta un 25.8 % los casos falsos positivos. Es por ello que no está recomendado su empleo en algunas poblaciones concretas, como los pacientes con craniectomías (88) y en niños con fontanelas abiertas, siendo esta una limitación de su uso ampliamente reconocida. De los 11 pacientes con craniectomía, hubo 1 paciente en el grupo de los falsos negativos (1 de 5 casos) y otro en el de los falsos positivos (1 de 6 casos). El resto de pacientes con craniectomía fueron pacientes en los que el DTC arrojó un resultado de ME concluyente en 6 casos, siendo en los otros 3 un resultado indeterminado. Este es el motivo por el que en algunos artículos no se recomienda el DTC de forma habitual (105).

Son múltiples los estudios que recogen la necesidad de realizar exploraciones seriadas con DTC para ganar en sensibilidad con el paso del tiempo (27) (97), algo que en nuestra serie no se ha realizado de forma protocolaria, llevándose a cabo una única exploración en el momento en el que la exploración clínica era compatible con la sospecha de ME. Se ha tomado como valor verdadero el resultado de la exploración clínica, siendo esta coincidente con el resultado de la GP. La recomendación en el último consenso sobre diagnóstico de ME es que se realicen 2 estudios con DTC separados por un mínimo de 30 minutos a fin de tener una evolución temporal del proceso (9). En otros artículos que recomiendan el empleo del DTC por su alta sensibilidad para diagnóstico de ME recogen resultados de pacientes en los que se ha realizado estudio DTC antes y después del diagnóstico clínico de ME (92) como parte de su metodología. En otros se llevan a cabo hasta 4 estudios con DTC al día (119). Esto, junto con lo anteriormente expuesto, podría explicar el resultado de sensibilidad más bajo obtenido en nuestra serie al haberse realizado un único estudio.

Por otro lado, es frecuente que en los estudios que evalúan la sensibilidad del DTC las exploraciones de todos los pacientes hayan sido realizadas por el mismo profesional (40)(97), a fin de modificar lo menos posible la variabilidad interobservador, teniendo en cuenta que se trata de una técnica operador dependiente. En nuestro caso, es posible que la menor sensibilidad observada se haya visto influida por el hecho de que los DTC han sido realizados por diferentes exploradores, todos con experiencia en su práctica. Esto, como se ha comentado anteriormente, obedece a la dinámica de un servicio de Medicina Intensiva en el que no siempre está disponible un mismo operador.

#### 6.2. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA PORTÁTIL

Los resultados de la GP en nuestra serie permiten calcular una sensibilidad del 100 %, lo que coincide con lo publicado anteriormente (71) (77). En un estudio más antiguo (72) sitúan la sensibilidad de la gammagrafía en 98.5 %, teniendo como limitación importante el no evaluar la fosa posterior. El *World Brain Death Project* (9) estima la sensibilidad de la GP en un 88.4 %. Para ello tiene en cuenta la revisión de 2010 (77), que agrupa varios estudios en los que se calcula la sensibilidad a través de publicaciones que emplean sólo imágenes monoplanares (sensibilidad del 77.8 %), comparación con la exploración física (sensibilidad del 90.1 %) y comparación con angiografía (sensibilidad del 100 %). Consideramos que metodológicamente deberían excluirse de esta publicación (9) estudios que difieren sustancialmente en sus métodos de los que actualmente están en vigor (esto, es deberían descartarse estudios con proyecciones monoplanares únicamente o los que no empleen radiotrazadores difusibles).

Al igual que se ha comentado previamente, no es posible calcular la especificidad por las características de la población recogida en la serie. Hubo 5 casos en los que sí se realizó la GP a pacientes aún con reflejos presentes guiados por el resultado del DTC que resultó erróneo. Con este pequeño grupo de pacientes que a la reexploración clínica tenían preservado algún reflejo y tuvieron una GP compatible con SE ME puede calcular una especificidad del 100%. Metodológicamente, en nuestra serie la realización de la GP ha sido guiada por los hallazgos del DTC, como en el artículo de Nakagawa y otros (79). Por ello la mayor parte de los pacientes fueron estudiados primero con DTC y posteriormente con GP.

En el caso de la GP, por tratarse de un equipo portátil, no se ha detectado una menor sensibilidad frente a la recogida en la literatura de las gammacámaras estáticas tradicionales (22) (81) (100 % de sensibilidad en ambos casos). En la literatura ha sido descrito el uso de equipos móviles con anterioridad y con excelentes resultados (69) (81).

En el último consenso internacional (9) de 2020 sobre diagnóstico de ME se sitúa a la gammagrafía como prueba equivalente a la angiografía cerebral de 4 vasos, el *gold standard* más ampliamente reconocido. En otro artículo también se refieren a la gammagrafía como técnica equivalente a la realización de la arteriografía (105). Por ello, para este estudio, en caso de imposibilidad para la exploración clínica completa se ha asumido que el resultado definitivo de la GP es el real de la situación del paciente. Varios estudios han demostrado previamente que los resultados de la angiografía y de la gammagrafía coincidían en cuanto a resultado diagnóstico en el 100 % de los casos (67) (68) (77). Una publicación recoge la variabilidad en un mismo centro en la realización de la exploración clínica (27), encontrándose resultados dispares según el observador. Ha sido descrita (16) (25) (73) la menor sensibilidad de la exploración física para diagnosticar la ME comparada con la gammagrafía, puesto que, en ocasiones, esta no puede hacerse completa o no hay experiencia suficiente en el facultativo que la realiza. Ha sido publicada una sensibilidad del 83 % (68) de la exploración clínica para diagnóstico de ME con respecto a la gammagrafía.

En nuestra serie, se repitió la GP en los casos en que se vio persistencia de flujo intracraneal hasta que fue diagnóstica de ME. Esto ocurrió en los casos de falso positivo del DTC. La gammagrafía en todas las ocasiones ha coincidido con la exploración clínica cuando esta fue completa, y con la reexploración en aquellos casos en los que el DTC arrojó un resultado positivo para ME discordante con la GP. Al reevaluar la exploración física, se puso en evidencia que esta no había sido rigurosa, confirmando la persistencia de algunos reflejos. Siguiendo con este hilo, la GP podría ofrecer mayor seguridad en cuanto a diagnóstico de ME que la propia exploración física, sin olvidar que esta es un requisito legal para poder diagnosticar la ME y no siempre es factible realizarla de forma rigurosa por la situación del individuo (el test de apnea no es factible de realizar en todos los casos por inestabilidad hemodinámica, siendo la causa más común de no realización de exploración completa).

Tan solo en un caso de nuestra serie se ha observado captación del radiotrazador intracraneal por el acúmulo de sangre fruto de un hematoma. Fisiopatológicamente, se ponen en contacto ambas

circulaciones (intra y extracraneal), siendo fácil el reconocimiento de este tipo de casos minoritarios si se adquieren de forma sistemática imágenes multiplanares (78). Por ello, no se ha considerado este caso de falso positivo durante el análisis de las estadísticas. No habían sido publicados casos de falsos positivos o negativos de la gammagrafía en la literatura (72) (77) (84) empleando los criterios actuales diagnósticos. En el único estudio (83) en el que publican un caso de falso positivo, el radiotrazador empleado no es el mismo que se emplea en la realización del presente estudio. El HMPAO marcado con Tc-99m es actualmente el más empleado y respaldado para diagnóstico de ME. El radiotrazador empleado en aquel caso fue Tc-99m Bicisate, cuya indicación es el estudio de perfusión cerebral en el ACV, no en la ME (120). Además, no se pudo confirmar con otro test por fallecimiento prematuro del paciente por causa circulatoria, por lo que consideramos de dudosa interpretación este caso.

En los pacientes de la serie con craniectomía descompresiva, la gammagrafía no ha supuesto un retraso en el diagnóstico, no habiéndose precisado segundos estudios o no dando estos un resultado equívoco. Estos datos se corresponden con lo recogido en la literatura científica (82), que expone claramente que la GP no se ve influida por este tipo de procedimientos, como sí les ocurre a otros test como el DTC.

Algunos de los pacientes recogidos en el presente estudio evolucionan a ME por encefalopatía postanóxica secundaria a PCR. Es habitual que el manejo médico de estos pacientes incluya la normo/hipotermia con el fin de mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo. De los 110 pacientes que componen la serie, 11 casos fueron de PCR, falleciendo el paciente en las primeras 48 horas en 3 casos, mientras que aún estaba instaurada la hipotermia a menos de 36 °C. En estos casos la GP pudo diagnosticar sin lugar a dudas la ME de los pacientes. En este tipo de casos donde la exploración física no puede realizarse completa o existen factores confusionales como la hipotermia o la sedación reciente, el empleo de la GP ha demostrado ser tan efectiva como en el resto de casos (80). De la misma forma, exploraciones físicas de ME con automatismos y reflejos espinales pueden dar lugar a interpretaciones erróneas, pudiendo beneficiarse de recurrir a una prueba como la GP (76).

# 6.3. COMPARACIÓN ECOGRAFIA DOPPLER TRANSCRANEAL Y GAMMAGRAFÍA PORTÁTIL PARA DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA.

Entre las variables que se pueden comparar de ambos test, los resultados son clave para valorar su eficiencia como test diagnóstico. En nuestra serie, en un 59.1 % del total de pacientes que han sido sometidos a ambas pruebas (93 pacientes) sus resultados fueron concordantes. Lo más frecuente fue la realización del DTC antes de la GP en nuestra serie. Atendiendo a la evolución natural de la ME, la discrepancia entre ambas pruebas puede ser atribuida, en parte, a esa diferencia temporal, pudiendo producirse la ME tras la realización del DTC y antes de la GP en los casos en los que se ha visto discrepancia entre ambas. Esto puede explicar los casos de falsos negativos del DTC en los que se realiza la GP horas más tarde. En estas ocasiones es posible que el paciente fallezca entre un test y el otro, si bien la exploración clínica previa fue congruente con el resultado de la GP.

La disparidad de resultados entre ambos test se puede atribuir a la diferencia de sensibilidad de la GP (100 %) y del DTC (61.7 %) en nuestra serie, muy superior la primera frente a la segunda. Estos resultados encontrados en nuestra serie coinciden con lo publicados en otros estudios.

Se puede hacer una comparación de ambos test atendiendo no sólo a los resultados, sino también a las cualidades y defectos de cada una.

En cuanto a las ventajas que ofrecen ambos test, se trata de pruebas que emplean equipos portátiles, por lo que se evita el traslado del paciente en situación de inestabilidad a otros servicios del hospital. El traslado supone un verdadero reto para el clínico, que pone en riesgo la viabilidad de los órganos en caso de futura donación por situaciones de hipotensión o arritmias, frecuentes cuando la ME se ha producido(15)(113), o el fallecimiento prematuro del enfermo en caso de no diagnosticar la ME. El hecho de que pueda realizarse la gammagrafía con un equipo portátil diluye

la gran ventaja de la portabilidad del DTC como test ampliamente utilizado precisamente por esta ventaja. Existe experiencia en cuanto al uso de la GP, habiendo sido publicado en la literatura su empleo para determinación de ME, sin haberse descrito efectos adversos de su empleo (75) (121). En cuanto al tiempo que precisa cada test para emitir un diagnóstico, ambos son similares, pudiendo realizarse en unos 15-20 minutos. Atendiendo a la portabilidad y al tiempo que requiere su realización, ambas pruebas son comparables.

Atendiendo a la interpretación de los resultados, en nuestro medio el DTC es realizado generalmente por intensivistas, y no es preciso contar con personal ajeno al propio servicio. El mayor éxito se consigue cuando es realizado por expertos, pudiendo producirse errores en la interpretación de ser realizado por personal poco entrenado. En unidades de críticos con pacientes polivalentes es posible que no siempre haya un intensivista familiarizado con la técnica, con lo que esta ventaja puede variar de unos centros a otros dependiendo del personal facultativo disponible. Además, existe variabilidad entre individuos a nivel anatómico para localizar las distintas arterias a explorar (107), lo que dificulta la realización de este test. El DTC, como prueba ecográfica que es, es una técnica operador dependiente, con lo que los resultados pueden dar lugar a diferentes interpretaciones según el facultativo que lo realice. Por el contrario, el patrón gammagráfico de ME ("cráneo hueco") resulta fácilmente interpretable, tratándose de una prueba poco operador dependiente.

En cuanto a la seguridad de su uso, no se han notificado reacciones adversas —tampoco están descritas en la literatura— derivadas del uso del radiofármaco, ni empeoramiento de la calidad de los órganos donados, como sí ocurre en el caso de la inyección de contrastes yodados que requieren otro tipo de técnicas como la angiografía y el angio TC. Dada la naturaleza del DTC, de carácter no invasivo y que no emplea medios de contraste, no existen reacciones adversas en el paciente derivadas de su uso, así como tampoco emisión de radiación, al usar tecnología de ultrasonidos. En el caso de la radiación derivada del uso del radiotrazador para la gammagrafía, esta es mínima, según queda recogido por el servicio de Radioprotección del Hospital, ya solicitado

para un estudio previo (81). Se trata de una dosis baja que se pone de manifiesto cuando el contacto es estrecho (distancia menor a 30 cm) y prolongado en el tiempo (más de 10 minutos). El personal que realiza la técnica no precisa de radioprotección especial (igualmente son portadores de dosímetro personal). Especial precaución se requiere en el caso de embarazo probable o conocido, como ante la exposición a cualquier otra mínima radiación posible. En nuestra serie, sólo en un caso la enfermera responsable del paciente, en estado de gestación, tuvo que dejar de atender al fallecido tras la realización de la prueba, siendo sustituida por otra compañera. En este caso no consideramos que la atención del paciente haya empeorado a raíz de este cambio. Por otro lado, el radiotrazador se transporta en condiciones de máxima seguridad, siendo preparado en el servicio de Radiofarmacia bajo sus estándares de calidad y protección, y se transporta de igual forma, administrándose mediante jeringuilla blindada por personal familiarizado con la administración de fármacos intravenosos sin necesidad de capacitación especial.

Según la disponibilidad de la técnica, la GP requiere el empleo de más cantidad de recursos que el DTC. Para la realización de una GP, en nuestro medio, es preciso contar con el equipo específico, con un técnico y con un facultativo especialista en medicina nuclear. Para llevar a cabo el test, este personal se encuentra de guardia localizada en horario diurno. Además, para la preparación del fármaco es preciso contar con un radiofarmacéutico que lo suministre, que igualmente se encuentra de guardia localizada en el mismo horario que los anteriores. Esto es necesario dada la corta semivida del radiotrazador, que hace necesaria la elaboración del mismo cerca del momento de su uso (aproximadamente 2 horas antes de la inyección). Es preciso que el centro cuente con un servicio de Radioprotección con los permisos pertinentes para poder llevar a cabo este tipo de prueba, y que asegure un adecuado transporte y eliminación del material radiactivo, así como el control de la radiación emitida. En el caso del DTC, sólo es preciso contar con el equipo específico y personal entrenado en su realización.

Sin duda, el mayor inconveniente que tiene la GP en nuestro medio es su coste, debiendo contar con guardia localizada diariamente para un mínimo de 3 personas. A este coste se debe sumar el valor del equipo portátil, que en función de las especificaciones puede variar, pero se estima alrededor de los 80 000 euros, según datos ofrecidos por la empresa suministradora del equipo en nuestro centro. Este sistema no emplea fungibles, como tampoco lo hace el DTC. El precio del radiotrazador también debe tenerse en cuenta, siendo el de una dosis habitual alrededor de 100 euros. Evaluando exclusivamente el coste del DTC y de la GC, no existe comparación entre ambas pruebas: el valor del DTC, que no emplea fungibles ni requiere de personal adicional, es únicamente el del equipo para realizarlo, estimado en unos 40 000 euros.

Para minimizar los costes de la GP se pueden proponer una serie de alternativas. Es preciso mencionar que se trata de equipos que se encuentran disponibles en más hospitales de los que actualmente lo emplean con fines diagnósticos de ME, por lo que su uso no conlleva la inversión inicial de adquirir el aparato. Por otro lado, esta prueba, ampliamente empleada en cirugía oncológica (tumores de cabeza y cuello, colon, pulmón, ginecológicos, biopsia de ganglio centinela, melanoma, etc.), puede tener otras aplicaciones tales como el estudio del flujo en otros órganos como el riñón (renograma), con lo que el coste se ve diluido cuando se emplea con otros fines. En un artículo (98) publicado en el año 1999 se establecía un coste elevado del test, que, unido al escaso número de GP en España en aquella época, suponía una limitación para la generalización de su empleo. A febrero de 2022, y según datos facilitados por la empresa Oncovision, existen al menos 36 equipos iguales al que se emplea en esta serie (Sentinella) repartidos por el territorio español. De estos 36 equipos, sólo 1 se está empleando para diagnóstico de ME (Hospital Santa Lucía, Cartagena, Murcia). El resto de equipos no son empleados con este fin, ni siquiera en horario matutino, según los datos facilitados por la ONT (*Apartado 1.5 SITUACIÓN ACTUAL DE DIAGNÓSTICO DE ME EN ESPAÑA*).

El consumo de recursos que conlleva la realización de la GP puede ser minimizado tomando una serie de medidas. En el caso de que varios hospitales cercanos emplearan la GP para diagnóstico de ME, los mismos facultativos y técnicos pueden estar localizados para más de un centro. Esto es factible teniendo en cuenta la excepcionalidad del diagnóstico de ME, sobre todo en centros que no sean referencia para pacientes neuroquirúrgicos, siendo estos últimos los que van a concentrar la mayor parte de los diagnósticos. Para la realización de este test es preciso contar con los permisos de radioprotección pertinentes. Los hospitales con una implicación importante en el proceso de donación y trasplante son habitualmente centros con gran volumen de enfermos, donde es factible que se cuente con un servicio de Radioprotección adecuado que permita la realización de este tipo de prueba. Yendo un paso más allá, es posible que, en un futuro, el médico nuclear pueda recibir las imágenes adquiridas por el técnico de forma remota, informando sobre los test realizados a distancia. Así, un mismo facultativo puede interpretar imágenes de varios pacientes en el mismo día, como forma de abaratar la asistencia. En relación con este tema, y en la era tecnológica en la que nos encontramos, el acceso remoto a la información médica deja de ser un imposible. Bien es conocido el empleo de radiólogos de origen indio desde el año 1999 formados en universidades estadounidenses que residen en Bangalore, India (99), capaces de realizar diagnósticos por imagen de forma remota, vía internet. El técnico realiza la adquisición de imágenes según la prueba de la que se trate, siendo revisada durante la noche (el día en India). Esto supone un ahorro en costes importante. Extrapolando este ejemplo de medicina telemática a la gammagrafía, un mismo médico nuclear podría, de forma remota, estar disponible para evaluar las imágenes y diagnosticar a pacientes procedentes de distintos centros hospitalarios.

Otro factor a tener en cuenta dentro de los costes y que ha sido explorado en la literatura científica (73) es que el hecho de contar con un diagnóstico fiable y realizado en un tiempo breve permite ahorrar en el coste de mantener de forma artificial a un paciente en ME. Los recursos, tanto materiales como personales, deben tenerse en cuenta al hacer la evaluación económica, puesto que cuanto antes se pueda establecer un diagnóstico, antes se podrá poner en marcha el proceso de donación o la retirada de medidas fútiles, según el caso. En nuestra serie ha habido 5 casos falsos negativos del DTC, que, sólo atendiendo a su resultado, hubieran retrasado el diagnóstico y mantenido una serie de medidas con un coste humano y material innecesario. En

los 29 pacientes de nuestra serie en los que el DTC resultó indeterminado hubo que recurrir a otro

test diagnóstico (con el coste que conlleva el empleo de otro test añadido) o esperar el tiempo

suficiente para realizar una nueva exploración física que confirmara el diagnóstico de ME. En estos

casos la realización de la GP acortó el tiempo al diagnóstico y permitió un ahorro sanitario.

Por otro lado, los casos falsos positivos del DTC ponen de manifiesto la posibilidad de haber

retirado las medidas de soporte en un paciente en el que no se ha producido la parada circulatoria

cerebral, es decir, aún vivo. Éticamente, no es justificable el empleo de un test que puede

diagnosticar la muerte de forma errónea, en especial, cuando se dispone de otras opciones con

mejor capacidad diagnóstica que disminuyen estos errores. Resulta necesario tener una certeza

absoluta sobre la irreversibilidad propia de la ME antes de tomar decisiones sobre el fallecido, ya

sea la retirada de medidas o el proceso de donación.

Se observa así que existen alternativas factibles a implementar en un futuro que permitirían

universalizar un test como la GP, que ofrece ventajas insuperables con inconvenientes que pueden

ser parcialmente solventados, acercándose mucho al concepto de test diagnóstico ideal (30). En

resumen, se trata de una prueba no invasiva, realizable a pie de cama del enfermo sin precisar de

traslados innecesarios, sin toxicidad para los órganos, poco operador dependiente y reproducible, sin

casos de falsos positivos ni de falsos negativos reportados, con gran capacidad diagnóstica, cuya

limitación mayor es la disponibilidad.

A la vista de estos datos, una cuestión fundamental es: ¿por qué no está más extendido el uso

de una técnica que resulta tan fiable para el diagnóstico de ME?

133

### 7. CONCLUSIONES

- El DTC en nuestra serie tiene una baja sensibilidad para ser empleado únicamente de forma fiable para diagnosticar la ME.
- La GP en nuestra serie resulta ser una prueba con una sensibilidad del 100 % para el diagnóstico de ME.
- La GP aporta toda la calidad diagnóstica de los sistemas tradicionales con las ventajas de realizar la exploración a pie de cama, acortando los tiempos hasta el diagnóstico y evitando las complicaciones asociadas al traslado del paciente crítico. Además, se trata de un test reproducible, sin toxicidad para los órganos y cuya dosis de radiación no supone un impedimento para su realización.
- El uso de la GP puede extenderse como test diagnóstico de ME mediante diferentes medidas que fomenten su empleo.

## Referencias bibliográficas

- 1. Gardiner D, Shemie S, Manara A, Opdam H. International perspective on the diagnosis of death. Br J Anaesth. 2011;108:i14–28.
- Mclean S. The Definition of Death: Contemporary Controversies. Bmj [Internet].
   1999;319(7207):458.
- 3. Powner DJ, Ackerman BM, Grenvik A. Medical diagnosis of death in adults: Historical contributions to current controversies [Internet]. Vol. 348, Lancet. Lancet Publishing Group; 1996 p. 1219–23.
- 4. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. Br Med J [Internet]. 1976;2(6045):1187–8.
- 5. MOLLARET, P. Le coma depasse. Rev Neurol [Internet]. 1959;1:5–15.
- 6. Machado C, Korein J, Ferrer Y, Portela L, De La M, García C, et al. The Declaration of Sydney on human death. J Med Ethics [Internet]. 2007;33:699–703.
- 7. Beecher HK. A Definition of Irreversible Coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA [Internet]. 1968 Aug 5;205(6):337–40.
- 8. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2010 Jun 8;74(23):1911–8.
- Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project [Internet]. Vol. 324, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1078–97.
- 10. Manara A, Varelas P, Smith M. Neurological determination of death in isolated brainstem lesions: A casereport to highlight the issues involved. J Intensive Care Soc [Internet]. 2020 Aug

- 1;21(3):269.
- 11. Varelas PN, Brady P, Rehman M, Afshinnik A, Mehta C, Abdelhak T, et al. Primary Posterior Fossa Lesions and Preserved Supratentorial Cerebral Blood Flow: Implications for Brain Death Determination. Neurocrit Care [Internet]. 2017;27(3):407–14.
- 12. Roth C, Ferbert A, Matthaei J, Kaestner S, Engel H, Gehling M. Progress of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients during the development of brain death. J Neurol Sci [Internet]. 2019 Mar 15;398:171–5.
- 13. Yoshikawa MH, Rabelo NN, Welling LC, Telles JPM, Figueiredo EG. Brain death and management of the potential donor. Neurol Sci [Internet]. 2021 Sep 1;42(9):1.
- 14. Robba C, Iaquaniello C, Citerio G. Death by neurologic criteria: Pathophysiology, definition, diagnostic criteria and tests. Minerva Anestesiol. 2019;85(7):774–81.
- 15. Winbo A, Paterson DJ. The Brain-Heart Connection in Sympathetically Triggered Inherited Arrhythmia Syndromes [Internet]. Vol. 29, Heart Lung and Circulation. Heart Lung Circ; 2020. p. 529–37.
- 16. Hung TP, Chen ST. Prognosis of deeply comatose patients on ventilators. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1995;58(1):75–80.
- 17. Shewmon DA. Chronic "brain death": Meta-analysis and conceptual consequences. Neurology [Internet]. 1998;51(6):1538–45.
- 18. Burkle CM, Sharp RR, Wijdicks EF. Why brain death is considered death and why there should be no confusion [Internet]. Vol. 83, Neurology. American Academy of Neurology; 2014. p. 1464–9.
- Truog RD. Defining death-making sense of the case of jahimcmath [Internet]. Vol. 319, JAMA Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2018 p. 1859–60.
- 20. Patterson JR, Grabois M. Locked-in syndrome: A review of 139 cases. Stroke [Internet]. 1986;17(4):758–64.

- 21. Estatal Boletín Oficial del Estado A. Disposición 15715 del BOE núm. 313 de 2012. 2012.
- 22. Banzo J, Razola P, Araíz JJ, Larraga J, Tardín L, Andrés A, et al. El estudio gammagráfico de perfusión cerebral como prueba de confirmación de muerte encefálica en el proceso de donación de órganos para trasplante. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012 Sep;31(5):278–85.
- 23. Nau R, Prange HW, Klingelhöfer J, Kukowski B, Sander D, Tchorsch R, et al. Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. Intensive Care Med [Internet]. 1992 Feb;18(2):82–8.
- 24. Paolin A, Manuali A, Di Paola F, Boccaletto F, Caputo P, Zanata R, et al. Reliability in diagnosis of brain death. Intensive Care Med [Internet]. 1995 Aug;21(8):657–62.
- 25. Kurtek RW, Lai KKY, Tauxe WN, Eidelman BH, Fung JJ. Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime scintigraphy in the diagnosis of brain death and its implications for the harvesting of organs used for transplantation. Clin Nucl Med [Internet]. 2000 Jan];25(1):7–10.
- 26. Griffiths RK. Diagnosis of brain death [Internet]. Vol. 281, British Medical Journal. 1980. p. 1639.
- 27. Pandey A, Sahota P, Nattanmai P, Newey CR. Variability in Diagnosing Brain Death at an Academic Medical Center. Neurosci J [Internet]. 2017 Mar 2;2017:1–7.
- 28. Saposnik G, Maurino J, Saizar R, Bueri JA. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. Am J Med [Internet]. 2005;118(3):311–4.
- 29. Arbour R. Cardiogenic oscillation and ventilator autotriggering in brain-dead patients: A case series. Am J Crit Care [Internet]. 2009 Sep 1;18(5):496.
- 30. Young GB, Lee D. A critique of ancillary tests for brain death. Neurocrit Care. 2004;1(4):499–508.
- 31. Wahlster S, Wijdicks EFM, Patel P V., Greer DM, Hemphill JC, Carone M, et al. Brain death declaration. Neurology [Internet]. 2015 May 5;84(18):1870–9.
- 32. Guideline 3: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. Vol. 23, Journal of Clinical Neurophysiology. 2006. 97–104 p.

- 33. Machado C. An early approach to brain death diagnosis using multimodality evoked potentials and electroretinography. Minerva Anestesiol [Internet]. 1994;60(10):573–7.
- 34. Firsching R, Frowein RA, Wilhelms S, Buchholz F. Brain death: practicability of evoked potentials. Neuro Surg Rev [Internet]. 1992;15(4):249–54.
- 35. Facco E, Munari M, Gallo F, Volpin SM, Behr AU, Baratto F, et al. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. Clin Neurophysiol [Internet]. 2002 Nov;113(11):1855–66.
- 36. Experimental studies on effects of barbiturate on electroencephalogram and auditory brainstem responses - PubMed [Internet]
- 37. Guérit JM. Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. Neurophysiol Clin [Internet]. 1999 [cited 2021 May 9];29(4):301–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10546249/
- 38. Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Detailed latency and amplitude analysis in 181 patients. Brain [Internet]. 1996 Oct [cited 2021 May 9];119(5):1507–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931576/
- 39. Mimenza-Alvarado A, Sánchez-Hernández J, Cantú-Brito C, García-Perales C. Detección de paro circulatorio cerebral mediante Doppler transcraneal . Implicaciones en la confirmación de la muerte cerebral. Rev Mex Neuroci. 2010;11(4):311–6.
- 40. T. Segura, S. Calleja, P. Irimia, J.I. Tembl, Spanish Society of Neurosonology. Recommendations for the Use of Transcranial Doppler Uttrasonography to Determine the Existence of Cerebral Circulatory Arrest as Diagnostic Support for Brain Death. Rev Neurosci [Internet]. 2009 Aug 1;20(3–4):251–60.
- 41. Riishede J, Ethelberg S. Angiographic changes in sudden and severe herniation of brain stem through tentorial incisure: Report of Five Cases. Arch Neurol Psychiatry [Internet]. 1953;70(3):399–409.
- 42. Braun M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxionnat R, Picard L. Intravenous angiography in

- brain death: Report of 140 patients. Neuroradiology [Internet]. 1997;39(6):400–5.
- 43. Flowers WM, Patel BR. Persistence of cerebral blood flow after brain death. South Med J [Internet]. 2000];93(4):364–70.
- 44. Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, Siddiqui AM. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. Neurology [Internet]. 2004 Feb 24;62(4):652–3.
- 45. Yu SL, Lo YK, Lin SL, Lai PH, Huang WC. Computed tomographic angiography for determination of brain death. J Comput Assist Tomogr [Internet]. 2005 Jul;29(4):528–31.
- 46. Dupas BB, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini M-F, Soulillou J-P. Diagnosis of Brain Death Using Two-Phase Spiral CT. Am J Neuroradiol. 1998;19(4):641–7.
- 47. Escudero D, Otero J, Marqués L, Parra D, Gonzalo JA, Albaiceta GM, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. Neurocrit Care [Internet]. 2009 Oct 30;11(2):261–71.
- 48. Leclerc X. Diagnostic par angioscanner de la mort encéphalique : recommandations de la Société française de neuroradiologie (SFNR). Vol. 34, Journal of Neuroradiology. Elsevier Masson; 2007. p. 217–9.
- 49. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Safranow K, Walecka A, Walecki J, Rowinski O, et al. Computed tomographic angiography criteria in the diagnosis of brain death Comparison of sensitivity and interobserver reliability of different evaluation scales. Neuroradiology [Internet]. 2014;56(8):609–20.
- 50. 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 [Internet]. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
- 51. Kramer AH, Roberts DJ. Computed Tomography Angiography in the Diagnosis Of Brain Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurocrit Care [Internet]. 2014 Dec 1;21(3):539–50.
- 52. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, Taleb M, Raoult H, Gauvrit JY. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death.

- Ann Intensive Care [Internet]. 2016 Dec 1;6(1):88.
- 53. Frampas E, Videcoq M, De Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, et al. CT angiography for brain death diagnosis. Am J Neuroradiol [Internet]. 2009 Sep;30(8):1566–70.
- 54. Garrett MP, Williamson RW, Bohl MA, Bird CR, Theodore N. Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. J Neurosurg [Internet]. 2018 Feb 1;128(2):639–44.
- 55. Greer DM. Computed tomography angiography in brain death determination: is there justification for its use? J Neurosurg. 2018;128(2):650.
- 56. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Chamier-Ciemińska K, Walecka A, Walecki J, Bohatyrewicz R. Computed Tomography Perfusion is a Useful Adjunct to Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Brain Death. Clin Neuroradiol [Internet]. 2019 Mar 8;29(1):101–8.
- 57. Srairi M, Meluchova Z, Paoletti M, Ahmad M, Abaziou T, Atthar V, et al. Diagnostic accuracy of a revised computed tomography angiography score for brain death confirmation, combining supra-tentorial arteries and infra-tentorial veins. Eur J Radiol [Internet]. 2020 Sep 1;130.
- 58. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, Sfiras D, Komnos A. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. Eur Radiol [Internet]. 2002 Nov 1 Mar 2];12(11):2710–6.
- 59. Ishii K, Onuma T, Kinoshita T, Shiina G, Kameyama M, Shimosegawa Y. Brain Death: MR and MR Angiography.
- 60. Matsumura A, Meguro K, Tsurushima H, Komatsu Y, Kikuchi Y, Wada M, et al. Magnetic resonance imaging of brain death. Neurol Med Chir (Tokyo) [Internet]. 1996;36(3):166–71.
- 61. F.F. K, I.V. P. 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO)--its diagnostic potentials for assessing the cerebral blood supply (a review) [Internet]. Vol. 34, Meditsinskaia radiologiia. 1989. p. 29–35.
- 62. Laurin NR, Driedger AA, Hurwitz GA, Mattar AG, Powe JE, Chamberlain MJ, et al. Cerebral Perfusion Imaging with Technetium-99m HM-PAO in Brain Death and Severe Central Nervous

- System Injury. J Nucl Med. 1989;30(10).
- 63. Brandau W, Schober O, Knapp WH. Determination of Brain Death with Technetium-99m-HMPAO. J Nucl Med. 1990;31(12).
- 64. Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR. Clinical Use of Technetium-99m HM-PAO for Determination of Brain Death. J Nucl Med. 1989;30(10).
- Abdel-Dayem HM, Bahar RH, Sigurdsson GH, Sadek S, Olivecrona H, Ali AM. The hollow skull:
  A sign of brain death in Tc-99m HM-PAO brain scintigraphy. Clin Nucl Med. 1989;14(12):912–
  6.
- De la Riva A, Gonzalez FM, Llamas-Elvira JM, Latre JM, Jimenez-Heffernan A, Vidal E, et al. Diagnosis of brain death: Superiority of perfusion studies with 99Tcm-HMPAO over conventional radionuclide cerebral angiography. Br J Radiol [Internet]. 1992 Jan 28;65(772):289–94.
- 67. Wieler H, Marohl K, Kaiser KP, Klawki P, Frossler H. Tc-99m HMPAO cerebral scintigraphy a reliable, noninvasive method for determination of brain death. Clin Nucl Med [Internet]. 1993 [cited 2021 Apr 14];18(2):104–9.
- 68. Munari M, Zucchetta P, Carollo C, Gallo F, De Nardin M, Marzola MC, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. Crit Care Med [Internet]. 2005;33(9):2068–73.
- 69. Muttini P, Dagnino N. 99mTc-HMPAO and mobile gamma-camera in the diagnosis of brain death. J Nucl Biol Med. 1994;38(1):14–7.
- 70. Spieth ME, Ansari AN, Kawada TK, Kimura RL, Siegel ME. Direct comparison of Tc-99m DTPA and Tc-99m HMPAO for evaluating brain death. Clin Nucl Med [Internet]. 1994;19(10):867–72.
- 71. González García FM, De La Riva Aguilar A, Vallejo Casas JA, Robles Arista JC, Infante De La Torre JR, Delgado Acosta F, et al. Medicina nuclear y diagnóstico de muerte encefálica: angiogammagrafía cerebral con Tc99m-HMPAO. Sensibilidad y especificidad diagnóstica. Med Intensiva. 2000 Jan 1;24(4):143–50.

- 72. Flowers WM, Patel BR. Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: A review of 229 studies in 219 patients [Internet]. Vol. 90, Southern Medical Journal. South Med J; 1997. p. 1091–6.
- 73. DH J, PM R, DJ M, RV H. Minimizing charges associated with the determination of brain death. Crit Care [Internet]. 1997;1(2):1–6.
- 74. Burger R, Schlake HP, Seybold S, Reiners C, Bendszus M, Roosen K. Die wertigkeit der transkraniellen dopplersonographie im vergleich zu szintigraphischen verfahren und EEG in der hirntoddiagnostik. Zentralbl Neurochir [Internet]. 2000;61(1):7–13.
- 75. Kurtek RW, Lai KKY, Tauxe WN, Eidelman BH, Fung JJ. Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime scintigraphy in the diagnosis of brain death and its implications for the harvesting of organs used for transplantation. Clin Nucl Med [Internet]. 2000 Jan;25(1):7–10.
- 76. Kahveci F, Bekar A, Tamgac F. Tc-99 HMPAO cerebral SPECT imaging in brain death patients with complex spinal automatism. Ulus Travma Derg [Internet]. 2002;8(4):198–201.
- 77. Joffe AR, Lequier L, Cave D. Specificity of radionuclide brain blood flow testing in brain death: Case report and review [Internet]. Vol. 25, Journal of Intensive Care Medicine. J Intensive Care Med; 2010. p. 53–64.
- 78. Donohoe KJ, Agrawal G, Frey KA, Gerbaudo VH, Mariani G, Nagel JS, et al. SNM Practice Guideline for Brain Death Scintigraphy 2.0. J Nucl Med Technol [Internet]. 2012 Sep 1;40(3):198–203.
- 79. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Kolinski L, Retford L, et al. Guidelines for the Determination of Brain Death in Infants and Children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations. Pediatrics [Internet]. 2011 Sep 1;128(3):e720–40.
- 80. Bertagna F, Barozzi O, Puta E, Lucchini S, Paghera B, Savelli G, et al. Residual brain viability, evaluated by 99mTc-ECD SPECT, in patients with suspected brain death and with confounding clinical factors. Nucl Med Commun [Internet]. 2009 Oct;30(10):815–21.
- 81. Moya Sánchez J, Royo-Villanova Reparaz M, Andreu Ruiz A, Ros Argente del Castillo T, Sánchez Cámara S, de Gea García JH, et al. Portable gamma-camera for the diagnosis of brain death

- 82. Ishiyama M, Relyea-Chew A, Longstreth WT, Lewis DH. Impact of decompressive craniectomy on brain perfusion scintigraphy as an ancillary test for brain death diagnosis. Ann Nucl Med [Internet]. 2019 Nov 1;33(11):842–7.
- 83. Latorre JGS, Schmidt EB, Greer DM. Another Pitfall in Brain Death Diagnosis: Return of Cerebral Function After Determination of Brain Death by Both Clinical and Radionuclide Cerebral Perfusion Imaging. Neurocrit Care [Internet]. 2020 Jun 1;32(3):899–905.
- 84. Kramer AH. Ancillary testing in brain death. Semin Neurol [Internet]. 2015 Apr 1;35(2):125–38.
- 85. Yoneda S, Nishimoto A, Nukada T, Kuriyama Y, Katsurada K, Abe H. To-and-fro movement and external escape of carotid arterial blood in brain death cases. A doppler ultrasonic study. Stroke [Internet]. 1974;5(6):707–13.
- 86. Walter U, Schreiber SJ, Kaps M. Doppler and Duplex Sonography for the Diagnosis of the Irreversible Cessation of Brain Function ("Brain Death"): Current Guidelines in Germany and Neighboring Countries. Ultraschall der Medizin Eur J Ultrasound [Internet]. 2016 Aug 31;37(06):558–78.
- 87. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, Reutern G-M von, Shiogai T, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonolgy Research Group of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci [Internet]. 1998 Aug 14;159(2):145–50.
- 88. Escudero D, Otero J, Quindós B, Viña L. Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? Med Intensiva [Internet]. 2015 May 1;39(4):244–50.
- 89. Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J. Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest.

  J Neurosurg [Internet]. 1989 Aug 1;71(2):195–201.
- 90. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, Junges C, Hummer M, Vespignani H. Brain death and transcranial Doppler: Experience in 130 cases of brain dead patients. J Neurol Sci. 1998;160:41–6.
- 91. De Freitas GR, André C, Bezerra M, Nunes RG, Vincent M. Persistence of isolated flow in the

- internal carotid artery in brain death. J Neurol Sci [Internet]. 2003 Jun 15];210(1-2):31-4.
- 92. Dominguez-Roldan JM, Garcia-Alfaro C, Jimenez-Gonzalez PI, Rivera-Fernandez V, Hernandez-Hazanas F, Perez-Bernal J. Brain death due to supratentorial masses: Diagnosis using transcranial Doppler sonography. Transplant Proc. 2004 Dec 1;36(10):2898–900.
- 93. Pardo AV, Cacciatori A, Dorfman B, Heredia C, Llano M, Puppo C, et al. Latin American Consensus on the use of transcranial Doppler in thediagnosis of brain death. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2014 Jul 1;26(3):240.
- 94. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, Von 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 [Internet]. Vol. 159, Journal of the Neurological Sciences. J Neurol Sci; 1998. p. 145–50.
- 95. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz MI, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial Doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: Two sides of the coin. Transplantation [Internet]. 2004 Jan 15;77(1):71–5.
- 96. de Freitas GR, André C. Drawbacks to technological methods for confirming brain death. [Internet]. Vol. 78, Transplantation. 2004.
- 97. Kuo JR, Chen CF, Chio CC, Chang CH, Wang CC, Yang CM, et al. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2006 May;77(5):646–9.
- 98. De Freitas GR, André C. Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: A prospective study of 270 cases. Acta Neurol Scand [Internet]. 2006 Jun;113(6):426–32.
- 99. Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, Kostakis A, De Groot E, Kalogeromitros A, et al. Comparison Between Transcranial Color Doppler Ultrasonography and Angiography in the Confirmation of Brain Death. Transplant Proc [Internet]. 2006 Jun];38(5):1213–7.
- 100. Monteiro LM, Bollen CW, Van Huffelen AC, Ackerstaff RGA, Jansen NJG, Van Vught AJ.

  Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: A meta-analysis [Internet]. Vol.

- 32, Intensive Care Medicine. Intensive Care Med; 2006]. p. 1937–44.
- 101. Soldatos T, Karakitsos D, Wachtel M, Boletis J, Chatzimichail K, Papathanasiou M, et al. The Value of Transcranial Doppler Sonography With a Transorbital Approach in the Confirmation of Cerebral Circulatory Arrest. Transplant Proc. 2010 Jun 1;42(5):1502–6.
- 102. Pedicelli A, Bartocci M, Lozupone E, D'Argento F, Alexandre A, Garignano G, et al. The role of cervical color Doppler ultrasound in the diagnosis of brain death. Neuroradiology. 2019 Feb 11;61(2):137–45.
- 103. Conti A, Iacopino DG, Spada A, Cardali SM, Giusa M, La Torre D, et al. Transcranial doppler ultrasonography in the assessment of cerebral circulation arrest: Improving sensitivity by trancervical and transorbital carotid insonation and serial examinations. Neurocrit Care [Internet]. 2009 Jun];10(3):326–35.
- 104. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov A V. Diagnostic accuracy of transcranial doppler for brain death confirmation: Systematic review and meta-analysis. Am J Neuroradiol [Internet]. 2016 Mar 1;37(3):408–14.
- 105. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. Vol. 97, Surgical Clinics of North America. Elsevier; 2017. p. 1255–73.
- 106. Alexandrov A V., Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, Garami Z, et al. Practice Standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part II. Clinical Indications and Expected Outcomes. J Neuroimaging [Internet]. 2012 Jul 1;22(3):215–24.
- 107. Kasapoğlu US, Haliloğlu M, Bilgili B, Cinel İ. The role of transcranial doppler ultrasonography in the diagnosis of brain death. Turkish J Anaesthesiol Reanim [Internet]. 2019 Oct 1;47(5):367–74.
- 108. Zakrzewska JM, Lopez BC. Trigeminal neuralgia. [Internet]. Vol. 60, Clinical evidence. American Medical Association; 2003 p. 1599–609.
- 109. Pedicelli A, Bartocci M, Lozupone E, D'Argento F, Alexandre A, Garignano G, et al. The role of cervical color Doppler ultrasound in the diagnosis of brain death. Neuroradiology [Internet]. 2019 Feb 11;61(2):137–45.

- 110. Ronconi K de AL, Amorim RLO de, Paschoal FM, Oliveira M de L, Nogueira R de C, Paiva WS, et al. Transcranial Doppler: A Useful Tool to Predict Brain Death Still Not Confirmed by Clinical Assessment. Transplant Proc [Internet]. 2021 Jul 1;53(6):1803–7.
- 111. Zuckier LS. Radionuclide Evaluation of Brain Death in the Post-McMath Era. J Nucl Med [Internet]. 2016 Oct 1;57(10):1560–8.
- 112. Ejaz K. "Philosophical treatises on life and death": Newspaper coverage of a controversial brain death case [Internet]. Vol. 81, Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences. 2020.
- 113. Parmentier-Decrucq E, Poissy J, Favory R, Nseir S, Onimus T, Guerry MJ, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: Incidence and risk factors. Ann Intensive Care [Internet]. 2013;3(1):1–10.
- 114. Knight PH, Maheshwari N, Hussain J, Scholl M, Hughes M, Papadimos TJ, et al. Complications during intrahospital transport of critically ill patients: Focus on risk identification and prevention [Internet]. Vol. 5, International Journal of Critical Illness and Injury Science. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2015. p. 256–64.
- 115. Venkategowda PM, Rao SM, Mutkule DP, Taggu AN. Unexpected events occurring during the intra-hospital transport of critically ill ICU patients. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2014;18(6):354–7.
- 116. Choi HK, Shin S Do, Ro YS, Kim DK, Shin SH, Kwak YH. A before- and after-intervention trial for reducing unexpected events during the intrahospital transport of emergency patients. Am J Emerg Med [Internet]. 2012];30(8):1433–40.
- 117. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. Semin Neurol [Internet]. 2012;32(4):411.
- 118. Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E. Application of transcranial Doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. Intensive Care Med [Internet]. 1999;25(8):822–8.
- 119. Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V. Transcranial Doppler and brain death diagnosis. Crit

Care Med [Internet]. 1994;22(7):1120-6.

- 120. Technetium (99mTc) bicisate | C12H21N2O5S2Tc PubChem [Internet].
- 121. 99mTc-HMPAO and mobile gamma-camera in the diagnosis of brain death PubMed.

### ANEXOS.

# ANEXO A. Plantilla empleada en la recogida de datos durante el estudio.

Número paciente	
Sexo	
Edad	
Hipertensión arterial	
Diabetes mellitus	
Fibrilación auricular	
Anticoagulación	
Tabaco	
Sd. Apnea del Sueño	
Dislipemia	
Fecha de ingreso UCI	
Motivo ingreso UCI	
Craniectomía	
Fecha de causa ME	
Causa ME	
Hora ME por exploración clínica	
Fecha ME por exploración clínica	
Hora realización DTC	

Resultado DTC	
Valorados 3 territorios vasculares en DTC	
Patrón sonográfico	
Hora de realización de la GC	
Fecha realización GC	
Resultado GC	
Donación	

## Anexo B. Dictamen favorable por parte del Comité Ético del Hospital.



Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Ctra. Markid - Carlagena • Tel. 960 36 95 00
30 (20 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

#### CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 07/01/2020, acta Enero permanente ha evaluado la propuesta del **Dr. Mario Royo-Villanova** referida al estudio:

Título: Estudio comparativo de la gammagrafía portátil frente al doppler transcraneal para el diagnóstico de muerte encefálica

Código Interno: 2019-12-16-HCUVA

#### 1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador Dr. Mario Royo-Villanova y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

#### 2º. Por lo que este CEIm emite un DICTAMEN FAVORABLE.

Lo que firmo en Murcia, a 7 de enero de 2020



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

Dado que el Comité Ético del Hospital obliga a que el investigador principal del proyecto sea un facultativo adjunto, el Dr. Mario Royo-Villanova, director de la tesis, figura como investigador principal del proyecto.

## Anexo C. Tabla de recogida de datos

Número paciente	Exploración física compatible ME	DTC compatible con ME	GP compatible con ME	Concordancia DTC-GP
1	1	1	1	1
2	1	2	1	0
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
8	2	1	1	1
9	1	1	1	1
10	1	2	1	0
11	1	2	1	0
12	1	2	1	0
13	1	1	1	1
14	1	1	1	1
15	1	1	1	1
16	1	1	1	1
17	2	1	0	0
18	1	1	1	1
19	1	2	1	0
20	1	1	1	1
21	1	1	1	1
22	1	1	1	1
23	1	1	1	1

24	2	1	1	1
25	1	2	1	0
26	1	2	1	0
27	1	1	1	1
28	1	1	1	1
29	1	1	1	1
30	0	1	0	0
31	1	1	1	1
32	1	1	1	1
33	0	1	0	0
34	1	2	1	0
35	1	1	1	1
36	1	2	1	0
37	2	1	1	1
38	1	1	1	1
39	1	1	1	1
40	1	1	1	1
41	0	1	0	0
42	1	1	1	1
43	1	1	1	1
44	1	2	1	0
45	1	0	1	0
46	1	1	1	1
47	1	2	1	0
48	1	1	1	1
49	1	1	1	1
50	1	2	1	0

51         1         2         1         0           52         2         1         1         1           53         1         2         1         0           54         1         1         1         1           55         1         0         1         0           56         1         1         1         1           57         1         1         1         1           57         1         1         1         1           58         1         2         1         0           60         1         2         1         0           60         1         2         1         0           61         1         1         1         1           62         1         1         1         1           63         1         1         1         1           64         1         2         1         0           65         2         1         1         1           66         1         1         1         1           67         1         2         1					
53       1       2       1       0         54       1       1       1       1         55       1       0       1       0         56       1       1       1       1         57       1       1       1       1         58       1       2       1       0         59       0       1       0       0         60       1       2       1       0         61       1       1       1       1         62       1       1       1       1         63       1       1       1       1         64       1       2       1       0         65       2       1       1       1         66       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       1       1         71       2       1       1       1       1         72       1       2       1       0      <	51	1	2	1	0
54       1       1       1       1       1         55       1       0       1       0       0         56       1       1       1       1       1       1         57       1 <td< th=""><th>52</th><th>2</th><th>1</th><th>1</th><th>1</th></td<>	52	2	1	1	1
55       1       0       1       0         56       1       1       1       1       1         57       1       1       1       1       1         58       1       2       1       0       0         59       0       1       0       0       0         60       1       2       1       0       0         61       1       1       1       1       1       1         62       1 <th>53</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>1</th> <th>0</th>	53	1	2	1	0
56       1       1       1       1       1         57       1       1       1       1       1         58       1       2       1       0       0         59       0       1       0       0       0         60       1       2       1       0       0         61       1       1       1       1       1         62       1       1       1       1       1       1         63       1 <th>54</th> <th>1</th> <th>1</th> <th>1</th> <th>1</th>	54	1	1	1	1
57       1       1       1       1       1         58       1       2       1       0       0         59       0       1       0       0       0       0       6         60       1       2       1       0        1 <t< th=""><th>55</th><th>1</th><th>0</th><th>1</th><th>0</th></t<>	55	1	0	1	0
58       1       2       1       0         59       0       1       0       0         60       1       2       1       0         61       1       1       1       1         62       1       1       1       1         63       1       1       1       1         64       1       2       1       0         65       2       1       1       1         66       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	56	1	1	1	1
59       0       1       0       0         60       1       2       1       0         61       1       1       1       1         62       1       1       1       1         63       1       1       1       1         64       1       2       1       0         65       2       1       1       1         66       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	57	1	1	1	1
60       1       2       1       0         61       1       1       1       1       1         62       1       1       1       1       1         63       1       1       1       1       1         64       1       2       1       0	58	1	2	1	0
61       1       1       1       1       1         62       1       1       1       1       1         63       1       1       1       1       1         64       1       2       1       0       0         65       2       1       1       1       1         66       1       1       1       1       1         67       1       2       1       0       0         68       1       2       1       0 <th>59</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>0</th> <th>0</th>	59	0	1	0	0
62       1       1       1       1       1         63       1       1       1       1       1         64       1       2       1       0       0         65       2       1       1       1       1         66       1       1       1       1       1         67       1       2       1       0       0         68       1       2       1       0       0         69       1       0       1       0 <th>60</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>1</th> <th>0</th>	60	1	2	1	0
63       1       1       1       1         64       1       2       1       0         65       2       1       1       1         66       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	61	1	1	1	1
64       1       2       1       0         65       2       1       1       1         66       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	62	1	1	1	1
65       2       1       1       1         66       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	63	1	1	1	1
66       1       1       1       1       1         67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	64	1	2	1	0
67       1       2       1       0         68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	65	2	1	1	1
68       1       2       1       0         69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	66	1	1	1	1
69       1       0       1       0         70       1       1       1       1         71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	67	1	2	1	0
70       1       1       1       1       1         71       2       1       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	68	1	2	1	0
71       2       1       1       1         72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	69	1	0	1	0
72       1       2       1       0         73       1       2       1       0         74       1       2       1       0         75       1       2       1       0         76       1       2       1       0	70	1	1	1	1
73     1     2     1     0       74     1     2     1     0       75     1     2     1     0       76     1     2     1     0	71	2	1	1	1
74     1     2     1     0       75     1     2     1     0       76     1     2     1     0	72	1	2	1	0
75     1     2     1     0       76     1     2     1     0	73	1	2	1	0
<b>76</b> 1 2 1 0	74	1	2	1	0
	75	1	2	1	0
<b>77</b> 1 2 1 0	76	1	2	1	0
	77	1	2	1	0

78	1	2	1	0
79	1	2	1	0
80	1	1	1	1
81	1	1	1	1
82	2	1	1	1
83	1	1	1	1
84	1	0	1	0
85	1	1	1	1
86	1	1	1	1
87	2	1	0	0
88	1	2	1	0
89	1	0	1	0
90	1	1	1	1
91	1	1	1	1
92	1	2	1	0
93	1	1	1	1
94	1	1	-	-
95	1	1	-	-
96	1	-	1	-
97	1	-	1	-
98	1	-	1	-
99	1	-	1	-
100	1	-	1	-
101	1	-	1	-
102	1	-	1	-
103	1	-	1	-
104	1	-	1	-

105	1	-	1	-
106	1	-	1	-
107	1	-	1	-

0= resultado NO compatible con ME.

1= resultado compatible con ME.

2= resultado indeterminado para ME.