



Criterios de muerte encefálica, artículo de revisión

Brain death criteria, review article

Crítérios de morte cerebral, artigo de revisão

Carlos Eduardo Andrade-Cerda ^I
edu333medicina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2295-2419>

Michelle Alexandra Chamorro-Paspuel ^{II}
machp@hotmail.es
<https://orcid.org/0000-0003-2765-4162>

Evelyn Dayana Pérez-Muñoz ^{III}
evelynpm13@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6109-7182>

Diego Bolívar Cali-Castro ^{IV}
calidiego0@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8971-301X>

Correspondencia: edu333medicina@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de septiembre de 2022 * **Aceptado:** 18 de octubre de 2022 * **Publicado:** 23 de noviembre de 2022

- I. Médico General, Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico General en Funciones Hospitalarias, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y Hospital de los Valles, Quito, Ecuador.
- II. Médica General, Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico General de Primer Nivel, Centro de Salud “Tipo A” Huaca, Distrito 04D01 Carchi, San Pedro de Huaca, Ecuador.
- III. Médica General, Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico General en PREVENTIMED, Quito, Ecuador.
- IV. Médico General, Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico General en Consultorio Médico Bolívar, Quito, Ecuador.

Resumen

La isquemia del tejido cerebral es el desencadenante de los procesos patológicos que se evidencian durante la muerte encefálica, que eventualmente evoluciona hasta la falla de múltiples órganos. El examen físico debe estar orientado a la búsqueda de reflejos de tronco encefálico, y por otra parte se puede realizar el test de apnea. El Gold Estándar considerado para la determinación de ausencia de flujo sanguíneo hacia el encéfalo, es la angiografía cerebral con catéter intraarterial de cuatro vasos; sin embargo, presenta se mencionan algunas desventajas sobre su uso, pues no en todos los centros médicos se encuentra disponible su uso, por lo que el juicio de quien valora al paciente con muerte encefálica debe ser atinada y abstenerse de este diagnóstico frente a la duda. Materiales y métodos: Esta revisión bibliográfica fue realizada mediante la búsqueda exhaustiva de artículos con validez científica en repositorios virtuales científicos y académicos con la más alta evidencia. Fue descartada toda información desactualizada, y no confirmada; y se incluyó la literatura publicada a partir del año 2018. Resultados: No existe un conceso para establecer criterios de muerte encefálica, sin embargo toda la literatura recabada, menciona estándares mínimos que deben incluirse en la evaluación de un paciente, como el análisis de las condiciones mórbidas neurológicas del paciente, el examen físico del paciente en el momento de la valoración, el test de apnea, los estudios médicos de apoyo y la selección del más adecuado; y por último es necesario tomar en cuenta la comunicación y documentación de la muerte encefálica.

Palabras claves: Muerte Encefálica; Tronco Encefálico; Muerte Cerebral; Falla Multiorgánica; Criterios.

Abstract

Ischemia of the brain tissue is the trigger of the pathological processes that are evidenced during brain death, which eventually evolves to the failure of multiple organs. The physical examination should be oriented to the search for brainstem reflexes, and on the other hand, the apnea test can be performed. The Gold Standard considered for determining the absence of blood flow to the brain is cerebral angiography with a four-vessel intra-arterial catheter; However, it presents some disadvantages about its use, since not all medical centers use it is available, so the judgment of those who assess the patient with brain death must be accurate and refrain from this diagnosis when in doubt. . Materials and methods: This bibliographic review was carried out through an exhaustive

search for articles with scientific validity in scientific and academic virtual repositories with the highest evidence. All outdated information was discarded, and not confirmed; and the literature published from the year 2018 was included. Results: There is no consensus to establish brain death criteria, however all the literature collected mentions minimum standards that must be included in the evaluation of a patient, such as the analysis of the neurological morbid conditions of the patient, the physical examination of the patient at the time of assessment, the apnea test, the supporting medical studies and the selection of the most appropriate one; and finally it is necessary to take into account the communication and documentation of brain death.

Keywords: Brain Death; Brainstem; Brain death; Multiple Organ Failure; Criteria.

Resumo

A isquemia do tecido cerebral é o desencadeador dos processos patológicos que se evidenciam durante a morte encefálica, que eventualmente evolui para falência de múltiplos órgãos. O exame físico deve ser orientado para a busca dos reflexos do tronco encefálico, podendo, por outro lado, ser realizado o teste de apnéia. O padrão ouro considerado para determinar a ausência de fluxo sanguíneo para o cérebro é a angiografia cerebral com cateter intra-arterial de quatro vasos; No entanto, apresenta algumas desvantagens quanto ao seu uso, pois nem todos os centros médicos o utilizam, portanto, o julgamento de quem avalia o paciente em morte encefálica deve ser preciso e abster-se desse diagnóstico em caso de dúvida. Materiais e métodos: Esta revisão bibliográfica foi realizada por meio de uma busca exaustiva de artigos com validade científica em repositórios virtuais científicos e acadêmicos com maior evidência. Todas as informações desatualizadas foram descartadas e não confirmadas; e foi incluída a literatura publicada a partir do ano de 2018. Resultados: Não há consenso para estabelecer critérios de morte encefálica, porém toda a literatura coletada cita padrões mínimos que devem ser incluídos na avaliação de um paciente, como a análise do quadro neurológico mórbido condições do paciente, o exame físico do paciente no momento da avaliação, o teste de apneia, os estudos médicos de suporte e a seleção do mais adequado; e finalmente é necessário levar em consideração a comunicação e documentação da morte encefálica.

Palavras-chave: Morte Encefálica; Tronco cerebral; Morte cerebral; Falência de múltiplos órgãos; Critério.

Introducción

Se ha establecido cómo definición de muerte encefálica al cese irreversible de la función neurológica intracraneal, incluyendo los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico, la cual es incompatible con la vida y desencadena la muerte del individuo cuando no existe soporte vital avanzado médico. La forma de diagnosticarla es clínica y se evalúan distintos parámetros que con una segunda exploración en un tiempo aproximado de 6 horas en los adultos (Christine Ramirez, 2013) También se pueden utilizar estudios paraclínicos los cuales en algunos casos son necesarios para establecer el diagnóstico en pacientes en donde la clínica sea incongruente (Rosales, 2022). Dentro del área de cuidados neurointensivos la muerte encefálica continúa siendo uno de los temas más controversiales, además para poder determinar el diagnóstico en esta área debe ser llevado a cabo por personal médico altamente capacitado, el cual no este expuesto a concesiones o sesgos. La declaración de muerte encefálica de manera sistemática data desde el año 1968 en los criterios de Harvard, los cuales años después se modificaron para de esta manera diferenciar la muerte cerebral y la muerte de todo el sistema nervioso (Michael A. Gropper, 2021).

Pese a que con el paso de los años se han establecido criterios para la muerte encefálica, existe una gran variabilidad en la aplicación de estas pautas en ciertas circunstancias. La etiología de la muerte encefálica es bastante amplia, dentro de las principales causas de muerte encefálica está el accidente cerebro vascular ya sea isquémico o hemorrágico (ACV), Tumores cerebrales como el Astrocitoma, Glioblastoma, Oligodendroglioma, Lesiones cerebrales traumáticas, Anomalías congénitas, Enfermedades degenerativas, entre otras (Pasternak, 2022).

El cráneo como ya es conocido es una estructura rígida en donde se alberga el encéfalo, el estar dentro de esta estructura la cual no es flexible limita su expansión, motivo por el cual, en los casos de edema progresivo o hemorragia, desencadenan aumento de la presión intracraneal y finalmente una presión de perfusión cerebral ineficiente (Balakrishnan, 2020). Con este precedente la pérdida de flujo de sangre al cerebro desencadena infarto cerebral, edema y elevación de la presión intracraneal. Como es conocido la muerte cerebral interfiere en la homeostasis del organismo, algo muy importante en el caso del requerimiento de preservación de órganos en los casos de que el paciente sea un donador potencial (D'Costa, 2020).

Materiales y métodos

Esta revisión bibliográfica fue realizada mediante la búsqueda exhaustiva de artículos con validez científica en repositorios virtuales académicos con la más alta evidencia como los son: Cochrane

Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, y Springer Link. Toda la información desactualizada y no confirmada, fue descartada. Se incluyó la literatura publicada en los últimos 5 años (2018), para garantizar proporcionar información actualizada a los lectores.

Resultados

Fisiopatología de la muerte encefálica

Uno de los mecanismos más importantes de la muerte encefálica, incluye el incremento de la presión intracraneal, que induce la congestión venosa y edema cerebral, que a su vez conlleva a la compresión del tallo encefálico e isquemia tisular; finalmente ocasionando el cese del flujo sanguíneo hacia las estructuras encefálicas (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021) (Rabistein, 2018).

El proceso isquémico inherente a la muerte encefálica es el responsable de la estimulación vagal y simpática, que se manifiesta con bradicardia, hipertensión arterial y respiración irregular; fenómeno conocido como “Triada de Cushing”; que eventualmente evoluciona hasta el apnea (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021).

Se ven afectados también, la hipófisis, el hipotálamo y el bulbo raquídeo; que resulta en el fallo del centro regulador de los sistemas, la pérdida de las vías simpáticas espinales y su siguiente denervación. Lo que ocasiona un proceso conocido como “tormenta de catecolaminas”, que induce vasoconstricción severa, y la consecuente taquicardia e incremento de la demanda de oxígeno del miocardio (Rabistein, 2018).

Posteriormente, una vez que se ha producido la muerte encefálica, se presentan una cadena de alteraciones de la fisiología de los sistemas; así, algunos hallazgos esperables son hipotensión, arritmias cardíacas, edema pulmonar, pérdida de la capacidad de termorregulación, trastornos metabólicos como hiper o hipoglicemia, injuria renal con incremento de azoados séricos, y alteraciones hematológicas sistémicas como la coagulación intravascular diseminada. Adicionalmente, se presenta una importante respuesta inflamatoria por la *up-regulation* de mediadores inflamatorios sistémicos (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021).

Condiciones previas

El establecimiento de la muerte encefálica, es un proceso que se lleva a cabo a través del diagnóstico clínico, y dadas sus consecuencias e implicaciones; se recomienda que se realice de

manera conservadora. El punto de partida debe ser el análisis de la historia clínica del paciente, en conjunto con todos los estudios de imagen de apoyo o neuroimágenes, que permitan establecer que el paciente ha sufrido una lesión irreversible, lo suficientemente importante, para ocasionar la pérdida total de las funciones cerebrales (Greer, et al., 2020) (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figuereido, 2021).

Algunos autores señalan la dificultad de establecer la irreversibilidad del cuadro, ya que gran parte de los pacientes, necesitarían largos periodos de observación para evitar los falsos positivos catalogados como muerte encefálica (Trough, Taasker, & Krishnamurthy, 2020).

Existen reportes en la literatura médica de condiciones clínicas que simulan la muerte encefálica; estas podrían estar relacionadas a drogas, metabolopatías, trastornos hidroelectrolíticos, hipotermia, entre otros; que deben ser descartados antes del diagnóstico (Rabistein, 2018) (Greer, et al., 2020).

Algunas recomendaciones de los expertos sobre las condiciones previas a la evaluación de la muerte encefálica, son las siguientes (Greer, et al., 2020):

1. Excluir toda condición patológica que pueda condicionar la determinación de muerte encefálica.
2. Antes de iniciar la evaluación de la muerte encefálica, el paciente debe tener un diagnóstico neurológico, que resulta en la pérdida irreversible del estado de conciencia, de reflejos del tronco encefálico, y de la capacidad de respirar espontáneamente.
3. Se sugiere disponer previo a la evaluación de muerte encefálica, de neuroimágenes que demuestren condiciones patológicas como edema cerebral severo que provoque hipertensión intracraneal, o herniación encefálica.
4. Si no se dispone del punto anterior, se recomienda mucha precaución en el acercamiento para el diagnóstico de muerte encefálica.
5. Eliminar fármacos que ocasionen parálisis o relajación muscular para que no interfieran en la evaluación de reflejos tendinosos profundos; también deben ser descartados medicación que deprima el sistema nervioso central.
6. Intervenciones que reduzcan la hipertensión intracraneal, como terapia hiperosmolar, craniectomía, o colocación de drenajes ventriculares; solo deben ser indicados si la condición clínica del paciente, lo amerita.

Por otra parte, la literatura médica sugiere que el paciente también debe cumplir requisitos previos a la evaluación, así (Greer, et al., 2020) (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021):

1. Debe presentar una temperatura central mínima de 36°C; con el uso de mantas térmicas o dispositivos térmicos según sea necesario.
2. La tensión arterial sistólica en adultos debe ser mínimo de 100 mm Hg, y diastólica en 60 mm Hg, pueden ser usadas drogas vasoactivas o inotrópicas si son necesarias. En la población pediátrica se valorará de acuerdo a los percentiles adecuados según la edad del paciente.
3. Normoglicemia y electrolitos séricos en equilibrio. Deben ser corregidos patologías endócrinas que puedan influenciar la valoración del paciente, trastornos acido-base deberán ser rectificadas, previo a la evaluación (Greer, et al., 2020).

Criterios clínicos de muerte encefálica

El diagnóstico de muerte encefálica es clínico, como se resume por Wijdicks, se puede declarar cuando “Los reflejos, respuestas motoras e impulsos respiratorios están ausentes en pacientes normo térmicos, con lesión cerebral irreversible y sin trastornos metabólicos”. A pesar del consenso mundial sobre su definición hay diferencia en cuanto a los criterios diagnósticos y normativas entre los países que aún deben ser establecidos. (David P. Lerner, 2021)

Las diferencias son principalmente en cuanto:

- El número y preparación de los examinadores.
- La frecuencia y duración de la examinación.
- La necesidad y la naturaleza de las pruebas adicionales para la confirmación del diagnóstico clínico. (Anne L. Dalle Ave, 2019)

En 2014 un panel de expertos definió un consentimiento universal analizando los estándares clínicos mínimos que deben cumplir cada uno. Considerando que es preferible la valoración de un médico con experiencia en cuidados neurológicos intensivos. Para realizar el examen clínico, de tal forma que una minuciosa evaluación permita al examinador designado hacer un diagnóstico correcto para evitar errores, siendo las principales fuentes de error presencia de factores de confusión o pruebas de confirmación mal establecidas. (Glauco Adrieno Westphal, 2019)

Ausencia de actividad del tronco encefálico

Evaluar: reflejos pupilares, oculocefálicos, oculo vestibulares, corneales, faríngeos y traqueales además de evaluar la actividad muscular a nivel facial frente al dolor. (A. Haussmann, 2020)

El diámetro inicial de las pupilas debe ser de 4-9mm y cada ojo debe ser evaluado por separado, que tengan el mismo tamaño, después el operador enciende una luz en cada pupila y verifica que ambas pupilas tengan retracción al mismo tamaño. Finalmente, el operador mueve la linterna rápidamente desde la pupila izquierda a la derecha, varias veces para asegurarse de que no haya cambios constantes en las pupilas. En caso de duda, utilice herramientas como una lupa o un pupilómetro. (A. Haussmann, 2020)

Los Reflejos oculo vestibulares aunque se puede probar de diferentes maneras, en el paciente inconsciente se puede, por lo general realizarlo a través de la respuesta calórica al agua fría, resultando en una desviación sostenida de ambos ojos hacia el oído que se está estimulando al probar este reflejo, la cabeza del paciente se eleva a 30 grados por encima de la horizontal. Después inspeccionando los oídos en busca de obstrucciones o perforaciones, el operador inyecta al menos 50 ml de agua helada en el conducto auditivo externo utilizando una jeringa, si el tronco del encéfalo está intacta la fase lenta del nistagmo se dirige hacia la zona irrigada con una sensación y respuesta motora facial. (D.M. Nunes, 2019)

Para el reflejo corneal, el arco comienza a partir de las pequeñas fibras no mielinizadas del dolor en la córnea y termina en las partes dorsales de los núcleos faciales en la protuberancia, causando parpadeo por contracción de los músculos orbiculares cuando cualquiera de las córneas es estimulado. La prueba se realiza tocando suavemente el borde de la córnea con un hisopo de algodón o tejido mientras verifica la ausencia de un parpadeo reactivo bilateral. (D.M. Nunes, 2019)

La respuesta facial al dolor o muecas, se evoca a través de una presión profunda en la cresta supraorbitaria o articulación temporomandibular. (Ariane Lewis, 2019)

En los reflejos faríngeos y traqueales la función del arco compuesto por el glossofaríngeo aferente (IX) y vago eferente (X) y los nervios craneales se evalúa por la presencia o ausencia de la reflejo nauseoso al toque suave con un depresor de lengua estéril (o instrumento análogo) en cada arco palatino por separado (estimulación de la faringe posterior) y por la capacidad del paciente para toser en respuesta a la aspiración traqueobronquial, ante la ausencia de impulso respiratorio realice una prueba de apnea. (Ariane Lewis, 2019)

Prueba de apnea

La técnica de prueba de apnea se aborda en múltiples protocolos, sin embargo, existe variabilidad entre los protocolos en la descripción de los prerrequisitos y técnicas para abortar la prueba. (Shih-Ying Lin, 2019)

La prueba de apnea sigue siendo obligatoria y ahora se realiza una sola vez, después de cumplir los requisitos previos, como se describe a continuación en el procedimiento paso a paso:

A. Preparación de la prueba de apnea

- Vigilar y estabilizar al paciente.
- Temperatura corporal $> 35^{\circ}\text{C}$, $\text{SatO}_2 > 94\%$ y tensión arterial según grupo de edad.
- Ausencia de factores tratables que puedan interferir con los movimientos respiratorios (por ejemplo, sedantes).
- Preoxigenación con $100\% \text{ FiO}_2$ durante 10 minutos.
- Análisis inicial de gases en sangre, idealmente obteniendo $\text{PaO}_2 \geq 200\text{mmHg}$ y PaCO_2 entre 35 y 45mmHg .

B. Interrupción de la ventilación mecánica con suplemento de oxígeno

B1. Método convencional

- Catéter transtraqueal a nivel de la carina con caudal de oxígeno de 6 L/minuto.
- Tubo en T conectado a tubo orotraqueal con caudal de oxígeno de 12 L/minuto.

B2. Aplicación de CPAP

- Válvula CPAP configurada a $10\text{cmH}_2\text{O}$ + caudal de oxígeno de $12\text{L}/\text{minuto}$.
- Ventilador específico para ventilación no invasiva CPAP a $10\text{cmH}_2\text{O}$ + flujo de oxígeno de $12\text{L}/\text{minuto}$.
- Ventilador mecánico en uso, ajustando CPAP a $10\text{cmH}_2\text{O}$ + $100\% \text{ FiO}_2$.

C. Confirmación de apnea

- Falta de movimientos respiratorios espontáneos después de la máxima estimulación del centro respiratorio.
- 8 - 10 minutos suele ser suficiente para obtener una $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$.
- Obtener el análisis final de gases en sangre.

D. Interrupción de la prueba

- Interrumpir la prueba si hay arritmia, $\text{SatO}_2 < 85\%$ o por debajo de los límites para el grupo de edad.
- Recolectar sangre para el análisis de gases en sangre en el momento de la interrupción, incluso con un tiempo de observación más corto.

E. Interpretación

- Test positivo: ausencia de movimientos respiratorios y $\text{PaCO}_2 > 55\text{mmHg}$
 - Test no concluyente: ausencia de movimientos respiratorios y $\text{PaCO}_2 \leq 55\text{mmHg}$
 - Prueba negativa: detección de movimientos respiratorios después de suspender la ventilación.
- (Katharina M. Busl, 2021) (Seung Min Baik, 2022)

Pruebas de apoyo

Las 3 pruebas más ampliamente usadas, son la angiotomografía cerebral, la gammagrafía cerebral con radionúclidos, y el electroencefalograma (Drake, Bernard, & Hessel, 2018). Otros autores mencionan que la recomendación de incluir angioresonancia cerebral y Doppler transcraneal, al momento son inconsistentes (Shemie & Baker, 2018).

Otros autores mencionan en sus publicaciones, que, a través de la revisión profunda de la literatura médica, llegan al consenso de recomendar la angiografía cerebral con catéter intrarterial de cuatro vasos como criterio estándar; mientras que el Doppler transcraneal no debería ser usado en niños. Por otra parte, el uso del electroencefalograma debería abandonarse, pero de ser usado, tiene que ser combinado con potenciales somatosensoriales evocados (Smith, 2020).

Neuroimágenes

Los estudios de neuroimagen son útiles para la identificación de la causa de la muerte encefálica. Por lo que resulta importante la decisión de cuándo deben ser realizadas, por ejemplo, la tomografía computarizada simple de encéfalo puede ser normal dentro de las primeras 24 a 48 horas posterior a un evento de injuria cerebral. Por lo que se recomienda que la evaluación médica sea mucho más exquisita en caso de neuroimágenes no concluyentes o normales (Drake, Bernard, & Hessel, 2018) (Manara, 2019).

Angiografía cerebral con catéter intrarterial de cuatro vasos: la principal evidencia de muerte encefálica, es la ausencia de flujo sanguíneo hacia las estructuras del sistema nervioso, por lo que es considerada como la técnica gold estándar para el diagnóstica de la misma (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021).

Algunas de las limitaciones de este examen que resulta invasivo, son, la disponibilidad del equipo, y los falsos negativos que ocurren en situaciones como hipotensión arterial, ya que el flujo sanguíneo puede ser no detectable, y las situaciones donde el cráneo se encuentra abierto, como en fracturas severas, drenajes ventriculares o craniectomías descompresivas. Por lo que la aproximación al diagnóstico depende altamente de los criterios específicos establecidos en cada centro médico (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021) (Westphal, Cordeiro, & Franke, 2019).

Estudios con radionúclidos: tienen la ventaja de medir el metabolismo cerebral y también el flujo sanguíneo. Publicaciones señalan que han sido comparados con la angiografía cerebral, con resultados favorecedores (Ramachandran, Venkates, & Foley, 2018).

Las limitaciones como en el caso anterior, son la disponibilidad de los recursos para llevar a cabo estudios, que requieren el uso de ^{99m}Tc hexamethylpropyleneamineoxime (^{99m}Tc -HMPAO) (Ramachandran, Venkates, & Foley, 2018).

Electroencefalograma

Evalúa los potenciales sinápticos en la corteza cerebral, especialmente en aquellas regiones vecinas a la superficie cerebral. En pacientes con muerte encefálica, este test refleja inactividad eléctrica cerebral frente a estímulos somatosensoriales o audiovisuales (Drake, Bernard, & Hessel, 2018) (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021).

Sin embargo, la realización de este test puede presentar ciertas limitaciones, provocando falsos positivos, típicamente relacionados a los campos magnéticos en la unidad de cuidados intensivos (Harumy, Nunes, Welling, Mota, & Figueredo, 2021).

Conclusión

Debido a que existe variabilidad en los protocolos de muerte encefálica en todo el mundo, es necesario identificar estándares mínimos para la determinación de muerte encefálica. Estos estándares mínimos deben incluir pautas sobre 1) los requisitos previos para determinar muerte

encefálica, 2) la técnica para realizar el examen clínico y los hallazgos asociados con muerte encefálica, 3) el método utilizado para realizar la prueba de apnea y los hallazgos asociados con muerte encefálica, 4) las indicaciones y selección de pruebas auxiliares, y 5) comunicación y documentación sobre muerte encefálica. Dichos estándares mínimos garantizarán que las determinaciones de muerte encefálica se realicen de manera consistente y confiable.

Referencias

1. Haussmann, U. Y. (2020). Brain death confirmation. *Der Radiologe*, 9.
2. Anne L. Dalle Ave, J. L. (2019). Inconsistencies Between the Criterion and Tests for Brain Death. *Journal of Intensive Care Medicine*, 9.
3. Ariane Lewis, R. J. (2019). Determination of Death by Neurologic Criteria in the United States: The Case for Revising the Uniform Determination of Death Act. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 9.
4. Balakrishnan, K. J. (2020). Muerte cerebral. En R. M. Tasker, Nelson. *Tratado de pediatría*, (págs. 563-566). España: Elsevier .
5. Christine Ramirez, D. S. (2013). Tratamiento de la lesión traumática cerebral. En A. M. John L. Cameron, *Terapias quirúrgicas actuales* (págs. 1142-1146). España: Elsevier.
6. D.M. Nunes, A. M. (2019). Impact of Skull Defects on the Role of CTA for Brain Death. *AJNR Am J Neuroradiol*, 7.
7. D'Costa, H. I. (2020). Protección renal en el donante de órganos. En C. R. Ricci, *Cuidados intensivos en nefrología* (págs. 805-810). España: Elsevier.
8. David P. Lerner, R. B. (2021). Metabolic values precluding clinical death by neurologic Criteria/Brain death: Survey of neurocritical care society physicians. *Journal of Clinical Neuroscience*, 6.
9. Drake, M., Bernard, A., & Hessel, E. (2018). Brain Death. *Surgical Clinics of North America*, 1255-1273.
10. Glauco Adrieno Westphal, V. C. (2019). Diagnosis of brain death in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.*, 7.
11. Greer, D., Lewis, A., Torrance, S., Goldenber, F., Thomson, D., Manara, A., . . . Badenes, R. (2020). Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria. *The World Brain Death Project. JAMA, Special Communication*, E1-E20.

12. Harumy, M., Nunes, N., Welling, L., Mota, J., & Figueredo, E. (2021). Brain death and management of the potential donor. *Neurology science*, 3541-3552.
13. Katharina M. Busl, A. L. (2021). Apnea Testing for the Determination of Brain Death: A Systematic Scoping Review. *Neurocrit Care*, 13.
14. Manara, A. (2019). All human death is brain death: The legacy of the Harvard criteria. *Resuscitation*, 210-212.
15. Michael A. Gropper, M. L.-K. (2021). Cuidados neurointensivos. En M. Anestesia, Miller Anestesia (págs. Novena Edicion 2671-2693). España: Elsevier.
16. Pasternak, L. R. (2022). Enfermedades que afectan al cerebro. En Anestesia de Stoelting y enfermedad coexistente. Espana: Elsevier, Inc. Octava Edicion.
17. Rabistein, A. (2018). Coma and brain death. *American Academy of Neurology*, 1708-1731.
18. Ramachandran, S., Venkates, H., & Foley, R. W. (2018). How should we use imaging in the determination of brainstem death? *BJR open*, 1-3.
19. Rosales, J. M. (2022). Diagnóstico clínico de muerte encefálica, mantenimiento del donante y donación en asistolia. En A. C. Cruz, Tratado de medicina intensiva (págs. 1043-1052). España, S.L.U.: Elsevier.
20. Seung Min Baik, J. P. (2022). Optimal duration of the apnea test for determining brain death: Benefit of the shortterm apnea test. *PLOS ONE*, 11.
21. Shemie, S., & Baker, A. (2018). Uniformity in Brain Death Criteria. *Thieme Medical*, 162-168.
22. Shih-Ying Lin, Y.-X. S.-C. (2019). Management of paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*, 157.
23. Smith, W. (2020). Standardizing Brain Death Globally. *JAMA Neurology*, E1-E2.
24. Troug, R., Taasker, R., & Krishnamurthy, K. (2020). Brain Death—Moving Beyond Consistency in the Diagnostic Criteria. *JAMA. American Medical Association*, E1-E3.
25. Westphal, G., Cordeiro, V., & Franke, C. (2019). Diagnosis of brain death in Brazil. *Terapia Intensiva*, 403-409.