

798/04

*El diagnóstico de la muerte está vinculado a lo más digno
de la naturaleza Humana, al derecho del hombre a vivir y
morir dignamente*



!Al diagnosticar la muerte, también luchamos por la vida!

Instituto de Neurología y Neurocirugía

Definición y Diagnóstico de la Muerte en el Ser Humano

Tesis para optar por el Título de Doctor en Ciencias

Autor: Dr. Francisco Calixto Machado Curbelo

Especialista de II Grado en Neurofisiología

Clínica

Especialista de II Grado en Neurología

Doctor en Ciencias Médicas

Investigador Titular

Ciudad de La Habana

2002

DEDICATORIA

A la memoria de mi Padre, quien por su devoción y entrega a la medicina, forjó en su estetoscopio el paradigma más simbólico para mitigar el dolor humano, lo que labró en mi vida, la añoranza y el compromiso de tratar de ser como él Junto a su Compañera de Siempre, esa Madre imprescindible, en todo momento comprensible, y con un alma sin límites para el amor, cultivó un hogar pleno, de donde también floreció mi hermana, quien pronto se convirtió para mí en un ejemplo a imitar por su sabiduría y sensibilidad

A la memoria de mi Suegro, mi Padre también, Hombre cuyos mayores atributos fueron su honestidad, su humanismo, su dignidad, y su amor por la medicina. Tuvo el privilegio único de tener junto a sí, a una Mujer con un alma privilegiada, mi Madre también, cuyas palabras siempre son un homenaje al decoro, a la comprensión y a la sapiencia. Ambos labraron un nido que cautivó mi futuro.

A mis dos bellas hijas, que destruyeron en mí el miedo, y a mi vida brindaron esplendor. Hoy caminan seguras en pos de una vida plena de esperanza, para destruir el dolor humano, al formar parte de ese Ejército de Batas Blancas, que gana las batallas más difíciles, con el saber, la abnegación al estudio, y la solidandad con el sufrir del ser humano.

A Pitucito, quien hace plena nuestra alegría y esperanza, y se ha hecho imprescindible para nuestro bien.

A mi Amor de Siempre, desde que apenas éramos unos niños, quien forjó ese Mundo Mágico que esculpió mi razón para emprender derroteros escabrosos, pero con la confianza de alcanzar y vencer las metas que aparentan ser las más alcanzables. Su entrega sin límites, sus consejos y su inteligencia, han guiado mi vida en los momentos más difíciles. Pero lo que más admiro en ella es poder combinar dos profesiones, ser Médico y poeta. Quizás es que el hecho de amar tanto a sus pacientes, la convierte en un ser tan sensible y humano, que es capaz de penetrar en los rincones más apartados, pero insustituibles, de la existencia. Esta obra es su obra, pues ella ha tejido con sus manos el sendero de mi vida, y sin ella, nada soy.

INDICE

PREFACIO	6
PREMIOS Y CONDECORACIONES RECIBIDAS POS LAS INVESTIGACIONES VINCULADAS CON ESTA TESIS	7
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	13
<i>General:</i>	13
<i>Específicos:</i>	13
MARCO TEORICO	14
HIPOTESIS	17
DESARROLLO	18
ASPECTOS CONCEPTUALES, HISTÓRICOS Y ÉTICOS SOBRE LA MUERTE EN EL SER HUMANO	19
ASPECTOS CLÍNICOS Y PRUEBAS CONFIRMATORIAS EN LA MUERTE ENCEFÁLICA.....	22
CONSIDERACIONES LEGALES Y REGULACIONES PARA LA DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE EN CUBA	29
Aspectos novedosos, a nivel nacional e internacional, de la Resolución Ministerial No. 90 de Salud Pública.....	33
CONSIDERACIONES FINALES	34
CONCLUSIONES	36
RECOMEN DA CIONES	37
BIBLIOGRAFÍA GENERAL	38
ANEXOS	60
<i>Is The Concept of Brain Death Secure?</i>	61
<i>Guidelines for the Determinaron of Death</i>	90
<i>Utilidad de los Potenciales Evocados Multimodales y del Electrorretinograma en el Diagnóstico Precoz de la Muerte Encefálica</i>	99
<i>Resolución para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba</i>	125
<i>Resolución Ministerial No 90 de Salud Pública</i>	149

PREFACIO

Con el comienzo del nuevo milenio, se ha logrado terminar un periodo de trabajo de más de una década, que ha dado como fruto, el desarrollo de una formulación coherente y original a nivel mundial, sobre la definición y el diagnóstico de la muerte sobre bases neurológicas, y dar repuesta al actual Código Civil Cubano, mediante la Resolución 90 del Ministerio de Salud Pública que regula *"la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación"* en todo el territorio nacional.

Para la elaboración de esta tesis he empleado uno de los formatos que el Ministerio de Educación Superior acepta en estos ejercicios, que es el de agrupar artículos publicados como primer autor, con una unidad temática. Según las normas, escogí 5 artículos publicados después de que obtuve el título de Doctor en Ciencias Médicas, y que por supuesto, ofrecen el desarrollo más acabado de mi investigación sobre el tema de la muerte humana. En estos artículos respeté el formato original en el que fueron publicados.

Aunque los artículos escogidos denotan mi trabajo en los últimos años, debe quedar claro que en todas mis publicaciones sobre el tema, se puede notar un desarrollo continuo del pensamiento científico por más de 10 años, sobre una temática tan controversial, en la que es difícil diferenciar diferentes etapas.

Estos trabajos han sido presentados en 112 eventos nacionales e internacionales y en más de 28 países. Por otro lado, se han recibido varias condecoraciones y reconocimientos.

Durante todo este periodo, tuve la oportunidad de dirigir la Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte, por lo que debo agradecer además la colaboración de muchos colegas, en todos estos años.

El Autor

PREMIOS Y CONDECORACIONES RECIBIDAS POR LAS INVESTIGACIONES VINCULADAS CON ESTA TESIS

1984	Sello "Forjadores del Futuro"
1985:	Sello "Forjadores del Futuro"
1986:	Sello "Forjadores del Futuro"
1987	Sello "Forjadores del Futuro"
1988:	Sello "Forjadores del Futuro"
1991	Premio Anual al Mejor Trabajo Científico del Ministerio de Salud Pública, con el trabajo "Diagnóstico Precoz de la Muerte Encefálica".
1993:	Premio Anual al Mejor Trabajo Científico del Ministerio de Salud Pública, en la categoría "Aplicación Clínica", con el trabajo "Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en el Coma y en la Muerte Encefálica".
1994	Premio Anual al Mejor Trabajo de Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas, otorgado por primera vez por el Ministerio de Educación Superior: Diagnóstico Precoz de la Muerte Encefálica
1995:	Premio en el Nivel Central, al Mejor Trabajo Científico del Ministerio de Salud Pública, en la categoría "Teoría Científica", con el trabajo "La Muerte Humana"
1995:	Premio Anual al Mejor Trabajo Científico del Ministerio de Salud Pública, en la categoría "Teoría Científica", con el trabajo "La Muerte Humana"
1996:	Premio en el Forum Provincial de Ciencia y Técnica, con el trabajo "Una Batería de Pruebas neurofisiológicas para el Diagnóstico Precoz de la Muerte Encefálica".
1996:	Mención Especial en el Forum Nacional de Ciencia y Técnica, con el trabajo "Una Batería de Pruebas Neurofisiológicas para el Diagnóstico Precoz de la Muerte Encefálica".
1997:	Premio "Raúl Dorticós Torrado", otorgado por el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), al Mejor Trabajo Científico presentado en la Jornada Anual de ese centro: "Una Nueva Definición de la Muerte Humana".
2001:	Premio en el Nivel Central, al Mejor Trabajo Científico del Ministerio de Salud Pública, en la categoría Libro: Potenciales Evocados y sus Aplicaciones
2002:	Premio Anual al Mejor Trabajo Científico del Ministerio de Salud Pública, en la categoría Libro: Potenciales Evocados y sus Aplicaciones

RESUMEN

Se ha presentado una panorámica del trabajo realizado para abordar el controversial tema sobre la definición y determinación de la muerte en el ser humano. Fue necesario presentar el trabajo con una unidad temática, en tres secciones fundamentales: Aspectos conceptuales, históricos y éticos sobre la de muerte en el ser humano; Pruebas clínicas e instrumentales para el diagnóstico de la muerte sobre bases neurológicas; Consideraciones legales sobre la determinación de la muerte en Cuba. Con la selección de 5 publicaciones, con una unidad temática, se puede comprobar la evolución del pensamiento científico del autor para desarrollar una formulación coherente, completa y original, de la muerte sobre bases neurológicas, pues se logró resolver conflictos científicos de las formulaciones previas. El desarrollo de esta formulación permitió proponer también un grupo de criterios diagnósticos para determinar la muerte encefálica en Cuba, que incluyó como aspecto novedoso la aplicación de una batería de potenciales evocados multimodales y el electorretinograma como pruebas diagnósticas confirmatorias. Otro aspecto fundamental fue el de dar respuesta, por primera vez, al Código Civil Cubano mediante la Resolución 90 del Ministerio de Salud Pública para la determinación y la certificación de la muerte de la persona natural en Cuba, que resolvió este dilema legal tan debatido, con una solución novedosa a nivel internacional.

INTRODUCCIÓN

Durante siglos, la ausencia irreversible de la función cardio-respiratoria espontánea se consideró como determinante de la muerte del individuo.¹ Sin embargo, con el desarrollo de los Cuidados Intensivos, sobre todo a partir de la segunda mitad del presente siglo, fue posible suplir aquellas funciones reconocidas hasta ese momento como vitales.²⁻⁵ Esto creó una verdadera revolución en el concepto de la muerte, cuando la atención se desplazó hacia definiciones basadas en considerar la pérdida definitiva de funciones integradas en el encéfalo.⁴

La contribución francesa en este sentido fue decisiva. A principios de 1959 un grupo de neurofisiólogos y neurocirujanos de Lyon,^{5,6} describieron una condición que ellos llamaron: "*Muerte del sistema nervioso*", caracterizado por: coma apneico, ausencia de reflejos tendinosos y de tronco encefálico y un cerebro eléctricamente silente. Estos autores consideraron dicho estado como equivalente de las "*preparaciones corazón-pulmón*" de los fisiólogos, por lo que consideraron justificada la desconexión del respirador.

Unos meses más tarde, 2 neurólogos, Mollaret y Goulon,⁷ que trabajaban en el Hospital Claude Bernard de París, al estudiar 23 enfermos con lesiones estructurales intracraneanas y otros 3 con secuelas neurológicas posteriores a un paro cardiorrespiratorio, describieron la misma condición bajo el término de "*coma dépassé*" ("*coma sobrepasado*"), para referirse a un singular estado más allá del coma profundo). Estos autores se refirieron a las dificultades de delimitar "*las últimas fronteras de la vida*".

No obstante, ni el grupo de Lyon,^{5,6} basados fundamentalmente en una investigación neurofisiológica, ni el de París,⁷ que nos entregó una obra maestra en la descripción de un nuevo síndrome clínico, estaban preparados para afirmar que sus pacientes estaban fallecidos.

El año 1968 fue crucial para los adelantos posteriores en este campo. El 5 de agosto, durante la XXII Reunión Médica Mundial en Sydney,⁸ Australia, (*Declaración de Sydney*), se redactó un informe con un cambio radical en relación con el concepto de la muerte. Ese mismo día, debido a los caprichos de la historia, la Revista de la Asociación Médica Norteamericana ("JAMA")

publicó el informe del Comité Especial de la Escuela de Medicina de Harvard. *"Una definición de coma irreversible: nuevo criterio de la muerte"*. Los conocidos *"Criterios de Harvard"* aparecieron en este informe.⁹

Así surge el concepto de muerte encefálica (ME), sinónimo de muerte del individuo, como *"el cese irreversible de las funciones integradas en el encéfalo"*.^{1,3,4,10-16} En el futuro se deberá eliminar todo apellido al término *muerte*, tales como muerte clínica, muerte biológica, muerte encefálica, muerte cerebral, etc., pues da la idea de que existen diferentes tipos de muerte. En este trabajo se demostrará que *sólo "existe una muerte en el ser humano"*.¹⁷

En nuestro país, debido a la atención que se le ha brindado a la medicina a partir de 1959, ha ocurrido un desarrollo impetuoso de las distintas especialidades médicas. Así, el desarrollo de la terapia intensiva dio lugar a que nuestros especialistas enfrentaran el difícil manejo de pacientes en que evolucionaban hacia el estado de ME. Por otro lado, la trasplantología, inaugurada partir del primer trasplante renal realizado en nuestro país, el 24 de febrero de 1970, hoy en día se sitúa a un nivel que se compara con el de los países más desarrollados. Estos antecedentes dieron lugar a que nuestros especialistas médicos tomaran un interés especial en el diagnóstico de tan controversial estado.¹⁸

A partir de la década de 1970 en distintos centros, sobre todo de la capital, se comenzó a realizar el diagnóstico de la ME, aplicándose los Criterios de Harvard,⁹ los Criterios del Estudio Colaborativo,^{10,11} los Criterios del Reino Unido^{2,5} etc. A partir de la década de los años '80, se empezaron a realizar investigaciones en esta área sobre todo en centros como el Instituto de Neurología y Neurocirugía,^{16,19-24} y el Hospital "Hermanos Ameijeiras".²⁵

En 1990 el Instituto de Neurología y Neurocirugía organizó un Simposio Nacional sobre Muerte Encefálica y Trasplantes de Órganos. Más de 400 delegados abarrotaron los salones del Ministerio de Salud Pública. Allí, se discutieron problemas cruciales sobre una temática tan polémica. *El Profesor Rafael Estrada, pionero de la neurología y de las neurociencias en nuestro país*, expresó la necesidad de crear una Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba. De este modo, el Nivel Central del Ministerio de Salud Pública, me dio la tarea de organizar dicha

Comisión, que desde aquella época viene trabajando, constituida por especialistas de diversas especialidades médicas y no médicas.^{18,23} A partir de ese evento nacional también surgió la propuesta de celebrar un evento internacional, idea que cristalizó con la celebración del Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica (La Habana, septiembre 22-25, 1992),²⁶ que se continuó con el Segundo Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica (La Habana, febrero 27-marzo 1, 1996),^{18,27} y el Tercer Simposio Internacional sobre el Coma y la Muerte (febrero 22-25, 2000).²⁸

Desde los finales de la década de los años '80 comencé a desarrollar investigaciones en el Instituto de Neurología y Neurocirugía para lograr un diagnóstico precoz de la ME.^{16,19,24} Unas de las similitudes de los diferentes grupos de criterios es que incluyen períodos de observación para confirmar el diagnóstico de ME, pues existen varias situaciones, como la intoxicación por drogas depresoras del sistema nervioso central, anestésicos, hipotermia, etc., que dan lugar a un cuadro clínico muy similar a la ME, sin ser necesariamente un estado irreversible.^{22,29-79}

Por la literatura internacional se conocía que existían suficientes datos experimentales y clínicos de que los potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma eran altamente resistentes a la hipotermia, a las intoxicaciones por diferentes fármacos, a la anoxia, al uso de agentes paralizantes, etc.^{33,34,43-47,49,53-60,62,63,65,67,80} Esto me hizo pensar que estas técnicas podían ser realmente eficaces para la valoración de pacientes con el posible diagnóstico de ME.^{16, 19-22,23,81-84} Sin embargo, cuando se aplicaban como pruebas aisladas a su vez presentaban limitaciones, por lo que no se consideraban de forma rutinaria para la confirmación de la ME.^{16,23} A partir de los resultados de varios trabajos investigativos se pudo concluir que la aplicación de una batería de pruebas conformada por los potenciales evocados multimodales (PEM) y el electrorretinograma (ERG) permitía eliminar los períodos de observación requeridos en los grupos de criterios y, por tanto, se podía *realizar un diagnóstico precoz de la ME*.^{16, 19-23,81-84}

Sin embargo, cuando comenzamos a organizar el Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica²⁶ nos dimos cuenta que abordar la determinación de la muerte en el ser humano iba más allá de un simple

proceder médico, por su indiscutible vinculación con dilemas éticos, sociales, legales, filosóficos, religiosos, etc. De este modo, después del Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica, comencé a escribir un grupo de artículos para desarrollar una teoría científica, con vistas a proponer una nueva y coherente formulación de la muerte humana sobre bases neurológicas, que sirviera de base teórica para que la Comisión Nacional redactara la resolución que regularía la determinación y certificación de la muerte en todo el territorio nacional.^{17,18,26,27,85-91}



OBJETIVOS

General:

Proponer una formulación de la muerte sobre bases neurológicas, que permita ofrecer una posición coherente desde el punto de vista conceptual, médico, ético y legal para la definición y diagnóstico y certificación de la muerte en el ser humano.

Específicos:

1. Proponer una nueva formulación de la muerte humana sobre bases neurológicas, según 3 aspectos fundamentales: Definición, bases anátomo-funcionales y pruebas diagnósticas.
2. Proponer un grupo de criterios diagnósticos, tanto clínicos como instrumentales, que se aplican junto a la cama del paciente, para diagnosticar la muerte sobre bases neurológicas.
3. Dar respuesta al Código Civil Cubano con la elaboración de una resolución del Ministerio de Salud Pública para la determinación y certificación de la muerte en todo el territorio nacional.

MARCO TEÓRICO

Una de las causas por las cuales aún persisten controversias en cuanto a enunciar una formulación de la muerte humana que sea aceptada por la sociedad, se debe a que la mayoría de los autores no presentan una adecuada integración de los tres aspectos fundamentales que deben ser incluidos en toda formulación: la *definición*, las *bases anátomo-funcionales* y las *pruebas diagnósticas*^{92,98}

La definición se refiere a la posición conceptual y filosófica de lo que significa la muerte en el ser humano.⁹⁵ Las bases anátomo-funcionales se refieren a la región o sistemas del cuerpo que deben de dejar de funcionar irreversiblemente para que se considere un sujeto como fallecido.^{88-90,94} Muchos autores se refieren a las bases anátomo-funcionales como criterio, lo cual puede traer grandes confusiones, pues las pruebas diagnósticas, tanto clínicas como instrumentales, también se conocen como criterios diagnósticos.^{9,10,13,24,99}

Teniendo en cuenta estos aspectos, se discutirán las tres formulaciones sobre bases neurológicas que más se han debatido en las últimas décadas *todo el encéfalo*, *muerte del tronco encefálico* y las *formulaciones neocorticales de la muerte*.^{17,18,26, 85-90, 97,98} El análisis exhaustivo de cada una de las formulaciones previas, me llevó a encontrar inconsistencias, que han provocado innumerables críticas de las mismas.⁹⁰

El criterio *todo el encéfalo* se refiere al cese irreversible de las funciones de todas las estructuras intracraneales: hemisferios cerebrales, tronco encefálico y cerebelo.^{1,9,11, 100-111} Esta formulación ha sido aceptada por nuestra sociedad principalmente por razones prácticas; una vez que el paciente ha cumplido los criterios diagnósticos previamente definidos, el pronóstico está también bien claro, pues ningún paciente diagnosticado como muerto según esta formulación, ha recuperado la conciencia, y se consideraba que el paro cardíaco ocurriría irremisiblemente en horas, días o semanas.^{3, 85,88-90,112}

Esta formulación fue fuertemente apoyada por el *Informe de la Comisión Presidencial* propuesto al Presidente de Estados Unidos de Norteamérica en el año 1981.¹¹¹ Este informe ofreció no uno, sino dos puntos de vista distintos que se declararon no obstante, coincidentes. El punto de vista del

"*funcionamiento integrado*" sostiene que el sistema de órganos cuyas funciones explican la vida, está constituido por un triángulo conformado por el corazón, los pulmones y el encéfalo. Cuando el encéfalo "*muere*" y la función respiratoria es suplida por la ventilación mecánica, otros órganos pueden funcionar, pero en este estado sus funciones no están verdaderamente integradas. El otro punto de vista ("*órgano primario*") considera al encéfalo y en particular, al tronco encefálico, como un órgano que integra el funcionamiento de los otros. La actividad de otros órganos, aún cuando parece estar integrada, sobre todo por la acción sustitutiva de la tecnología en las modernas salas de cuidados intensivos, se desintegra al desaparecer la función del encéfalo. Estos dos puntos de vista, el del "*funcionamiento integrado*" y el del "*órgano primario*", según la Comisión se diferencian en el énfasis, pero no en sus implicaciones en cuanto a la definición de muerte. En realidad el *Informe de la Comisión Presidencial* provocó en las décadas subsiguientes, un interés creciente a nivel mundial para aceptar la ME como muerte del individuo.^{2-4,14,17,18,23,26-29,38,41,42,66,72,80,82,84-91,96-99,105-174}

Cuando dos neurocirujanos de Minneapolis, Mohandas y Chow,¹⁷⁵ sugirieron que "en *pacientes con lesiones intracraneales irreparables, bien documentadas, el daño irreversible del tronco encefálico significaba el momento del no retorno*", ocurrió una tendencia a considerar que la pérdida irreversible de la función del tronco encefálico era sinónimo de muerte. Estos autores definieron un grupo de criterios clínicos para el diagnóstico de este estado, que se han conocido como los "*Criterios de Minnesota*". Así surgió el criterio "*muerte del tronco encefálico*".^{3,171,176-189}

Estos criterios inspiraron el "*Código del Reino Unido*".^{12,13,188,189} Este punto de vista ha sido poderosamente defendido, tanto clínica como filosóficamente por Christopher Pallis, quien ofreció su definición de muerte con una visión neurológica.^{3,182-185,190-193}

Las *formulaciones neocorticales de la muerte* proponen definir la muerte como "*la pérdida de la función que es indispensable y fundamental para la naturaleza humana*".^{2,194-202} Los defensores de esta posición plantean que, "*la pérdida irreversible de la percepción, de la conciencia y de las funciones cognitivas, es necesaria y suficiente para diagnosticar la muerte*". Algunos

autores se han referido a las “*formulaciones neocorticales de la muerte*” como la “*pérdida de la personalidad del individuo*”,¹⁹⁴ Esta posición está estrechamente vinculada al manejo de los pacientes en estado vegetativo persistente (EVP).^{17,88-90,110-198,199,203-228}

De acuerdo con estas formulaciones, la neocorteza cerebral asume un papel funcional fundamental para caracterizar al ser humano, y que el resto de las estructuras encefálicas, que controlan las funciones vegetativas, son irrelevantes para la determinación de la muerte.^{201 202} Bartlett y Youngner² definieron esta posición al enfatizar: “*nosotros creemos que sólo las funciones corticales superiores, la conciencia y las funciones cognitivas, definen la vida y la muerte de un ser humano*”.

Otro aspecto crucial que se debía emprender como parte del trabajo de la Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte era dar respuesta por parte del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) a la pronunciación del actual Código Civil Cubano sobre la determinación de la muerte. A diferencia del viejo Código Civil Español que definía la muerte del individuo, como “*el cese irreversible de las funciones cardio-respiratorias*”,²²⁹ en el actual Código Civil,²³ nuestros abogados se colocaron en una posición de avanzada a nivel mundial, cuando definieron: “*La determinación de la muerte de la persona natural y su certificación se hace por el personal facultativo autorizado, conforme a las regulaciones establecidas por el organismo competente (MINSAP)*”.

De este modo era imprescindible desarrollar un proyecto de resolución para proponerla al Ministro de Salud Pública, y dar la cobertura legal que respondiera al actual Código Civil, en cuanto a la “*la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación*”.

HIPÓTESIS

La presentación de una formulación de la muerte sobre bases neurológicas con una posición conceptual, explicada por la pérdida irreversible de la conciencia, según bases anátomo-funcionales específicas, y con la inclusión de un grupo de pruebas médicas, tanto clínica como instrumentales, para llevar a cabo el diagnóstico de tal estado, permitirá lograr una posición coherente desde el punto de vista conceptual, médico, ético y legal, para la definición, diagnóstico y certificación de la muerte en el ser humano.



DESARROLLO

Para la estructuración de la tesis con una unidad temática agrupé los 5 artículos científicos en tres secciones fundamentales:

- **Aspectos conceptuales, históricos y éticos sobre la de muerte en el ser humano**
- **Pruebas clínicas e instrumentales para el diagnóstico de la muerte sobre bases neurológicas**
- **Consideraciones legales sobre la determinación de la muerte en Cuba**

Iré comentando cada uno de los artículos de las 3 secciones. He respetado los formatos originales de los artículos, tal y como fueron publicados en su momento. Creo que lo importante de agrupar los artículos científicos en una sola obra es la mejor manera de abordar un tema, pues demostrará una evolución del pensamiento científico acerca de una temática tan controversial como es la muerte en el ser humano.

ASPECTOS CONCEPTUALES, HISTÓRICOS Y ÉTICOS SOBRE LA MUERTE EN EL SER HUMANO

1. Machado C. Is the concept of brain death secure?⁹⁰

En la publicación # 1, *Machado C. Is the concept of brain death secure?*,⁹⁰ que nace con el comienzo del nuevo milenio, se alcanzó el desarrollo más perfeccionado de la nueva formulación sobre la muerte humana, considerando los 3 aspectos fundamentales: *Definición, bases anátomo-funcionales y pruebas diagnósticas*, y realizando una comparación con las demás tendencias que brindan una formulación de la muerte sobre bases neurológicas.^{16,17,88,97} Se trata de un capítulo de un libro editado por la editora londinense W. B Saunders Company, con el auspicio de la Asociación Médica Americana, que reunió un grupo de especialistas de todo el mundo para abordar temas cruciales sobre dilemas éticos en neurología.

La definición se refiere a la posición conceptual y filosófica de lo que significa la muerte en el ser humano.^{88,89,92,94-96,230} Las bases anátomo-funcionales se refieren a la región o sistemas del cuerpo que deben de dejar de funcionar irreversiblemente para que se considere un sujeto como fallecido.^{88,89,95,96,134} Las pruebas diagnósticas, tanto clínicas como instrumentales, constituyen las herramientas médicas necesarias para llevar a cabo el diagnóstico de la muerte.^{21-24,84,90,99,131}

El aspecto novedoso en la definición es considerar a la conciencia como la función que provee los atributos humanos esenciales, y que permite el nivel más alto de integración para lograr el funcionamiento del organismo como un todo. Las bases anátomo-funcionales están constituidas por vías neurales extendidas por todo el encéfalo. Las pruebas diagnósticas, tanto clínicas como instrumentales, son aquellas que permiten demostrar la destrucción del encéfalo, y que se discutirán en detalle en la siguiente sección de este trabajo.^{88,134}

Para la elaboración de este artículo me fue necesario llevar a cabo una amplia y detallada revisión de los mecanismos fisiopatológicos para la

generación de la conciencia.^{87-89,110,187,211,217,228,231-245} por otro lado, pude hacer una comparación con las tres formulaciones anteriores, en cuanto a las diferencias y las similitudes, de modo argumento que mi formulación es la más completa en ofrecer un campo teórico y práctico, para definir y determinar la muerte humana, sobre bases neurológicas. Veamos las diferencias y similitudes con las 3 mencionadas formulaciones. Con relación a la formulación *Todo el Encéfalo*, la diferencia fundamental es que mi posición resuelve una crítica fundamental contra la misma, al considerar sólo una función (**la conciencia**), y no todas las funciones del encéfalo.^{87,89}

La formulación *Muerte de Tronco Encefálico*, considera solamente al tronco encefálico como base anátomo-funcional, y sólo un componente de la conciencia, que son errores resueltos en mi formulación. Con respecto a la formulación neocortical de la muerte, se resuelve una crítica fundamental, pues dicha formulación comete un error básico al considerar sólo a la corteza cerebral, como el sitio de generación de la conciencia, pues como discuto en mi revisión, para la generación de ambos componentes de la conciencia, funcionan extensas vías neurales córtico-subcorticales extendidas por todo el encéfalo.^{17,89}

Con relación a los mecanismos fisiopatológicos para la generación de la conciencia, paralelamente llevé a cabo un trabajo de colaboración con el Prof. Julius Korein, uno de los neurólogos más prominentes de ese país en el siglo XX, quien participó activamente en el Estudio Colaborativo de los Estados Unidos de Norteamérica,^{10,11,246,247} y que ha hecho aportes indudables en el estudio de esta temática. Desde su participación en el Segundo Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica (Ciudad de La Habana, 1996) nos propusimos desarrollar esta investigación conjunta, pues teníamos muchos puntos en común en nuestras concepciones, lo que dio lugar a una reciente publicación. El Dr. Korein había trazado su teoría sobre la definición de la muerte considerando los aspectos biológicos, químicos y físicos de los sistemas vivientes, desde el punto de vista de la evolución de las especies, de modo que los sistemas vivientes pueden ser considerados como sistemas abiertos organizados que tienden a aumentar su organización y estabilidad a expensas del medio ambiente.^{1,248,252} Esos sistemas están muy lejos de estar en equilibrio y minimizan la producción de entropía.²⁵²⁻²⁵⁸

Concluimos en nuestra investigación que el órgano crítico del organismo es el cerebro o más bien el encéfalo, que controla en funcionamiento el organismo como un todo. Se consideró el desarrollo ontogénico a partir de las 20 a 28 semanas del feto, y se hizo un análisis según el ciclo del desarrollo ontogénico del organismo humano en 4 fases fundamentales: organismo, individuo biológico, ser humano y persona. De modo que se presentó un modelo en el cual el encéfalo constituye el mecanismo neurocéntrico que conforma el substrato del comportamiento consciente global (con disminución de la entropía).⁹¹ No obstante, basados en la teoría que hasta ese momento yo había desarrollado, se incluyó otro aspecto muy novedoso en esta publicación, y es que dentro del encéfalo, hay un sistema crítico, constituida por la red neural que genera ambos componentes de la conciencia, y que su destrucción irreversible provoca la muerte del individuo.^{87-89,98}

ASPECTOS CLÍNICOS Y PRUEBAS CONFIRMATORIAS EN LA MUERTE ENCEFÁLICA

2. Machado C y García A. Guidelines for the determination of brain death.¹⁴²
3. Machado, C, y Román, JM. Utilidad de los potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma en el diagnóstico precoz de la muerte encefálica.¹³⁴



Desde el punto operativo, el tercer aspecto de la formulación sobre la muerte, o sea, las pruebas diagnósticas, es de vital importancia para el especialista médico, quien se enfrenta a la difícil tarea de diagnosticar la ME en un paciente y, por tanto, confirmar la muerte de éste.^{16, 23} La inquietud médica de realizar un diagnóstico certero de la muerte en pacientes bajo régimen de ventilación mecánica hizo necesario desarrollar grupos de criterios diagnósticos para definir la ausencia permanente de funciones integradas en el encéfalo.^{1,11-13,16,23,38,39,48,101,103,108,111,117,122,259,260}

En el artículo # 2, Maceado, C. and García, A. *Guídelínes for the determination of brain death...*,¹⁴² se resume la conferencia que presenté ante la comunidad científica internacional durante el II Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica (Ciudad de La Habana, 1996), y que señaló las conclusiones preliminares de la Comisión Nacional sobre la Determinación y Certificación de la Muerte. La presentación de estos criterios diagnósticos, tanto clínicos como instrumentales, y su publicación como parte de los Proceedings de dicho evento científico, con la reconocida editora Elsevier Science B. V. de Holanda, permitió exponer al mundo la posición de Cuba ante un problema tan polémico, ya en el año 1996.¹⁴²

Uno de los puntos cardinales en los distintos grupos de criterios ha sido el período de observación necesario para la conclusión definitiva del diagnóstico de ME.¹⁶ Tanto el electroencefalograma (EEG) como el examen clínico neurológico, son sensibles a condiciones potencialmente reversibles, que pueden aparentar el estado de ME, como son: la hipotermia, la intoxicación por drogas depresoras del sistema nervioso central, el uso de anestésicos, la narcosis barbitúrica, la anoxia, el coma postraumático, etc.^{22,29-79} etc. Debido a estas limitaciones del examen clínico neurológico y del EEG, la mayoría de las escuelas exigen un período de observación del enfermo una vez que se encuentre supuestamente en el estado de ME, que varía entre 6, 12, 24 horas, etc.^{16-24,29-79}

Sin embargo, a medida que se prolonga el tiempo de permanencia del paciente en este estado, los mecanismos de control circulatorios, tanto periféricos como cardíacos, se deterioran y ello puede provocar daños

irreversibles en los posibles órganos a trasplantar.^{21,23,82,139} Desde el punto de vista humano, significa además una carga afectiva innecesaria para los familiares de estos pacientes sin posibilidad de recuperación.^{16,88}

En el transcurso de las últimas décadas se han desarrollado otras técnicas neurofisiológicas que han mostrado su utilidad para la evaluación funcional del sistema nervioso: los potenciales evocados sensoriales multimodales (PEM), que permiten evaluar objetivamente diferentes vías sensoriales^{164,220,222,226,261,262} y el electrórretinograma (ERG) que, como su nombre indica, estudia la actividad eléctrica retiniana.^{134,263} Al igual que el EEG, son técnicas no invasivas que pueden repetirse tantas veces como se quiera, sin riesgo alguno para el paciente, y por otro lado, el desarrollo de equipos de propósito específico ha permitido obtener registros de calidad, aún en las condiciones difíciles de una unidad de cuidados intensivos.^{21,84,143}

En contraposición al EEG y al examen neurológico, estas técnicas son altamente resistentes a las condiciones potencialmente reversibles que pueden aparentar la ME,^{33,34,43-47,49,53-60,62-65,67,80} por lo que se han publicado diversos estudios en los cuales se aplican los PEM y el ERG para el diagnóstico de la ME^{19-24,61,80,81,84,88,139-145,222,264-284}

Sin embargo, en la gran mayoría de dichas investigaciones se aplican esas pruebas de forma aislada, por lo que no existe un consenso general acerca de su utilidad en este sentido, y, por tanto, no se incluyen habitualmente en los criterios para este diagnóstico.^{16,23,88}

En el artículo # 3, *Machado C, y Román JM. Utilidad de los potenciales evocados multimodales y el electrórretinograma en el diagnóstico precoz de la muerte encefálica.*,¹³⁴ se presentan más de 10 años de experiencia en la aplicación de los PEM y el ERG para el diagnóstico precoz de la ME. Se alcanzaron los resultados más completos y con una elaborada explicación fisiopatológica, en comparación con las publicaciones previas.^{19-24,81-84,142-}

¹⁴⁵ Se llevó a cabo una cuidadosa revisión y discusión de la desaparición y preservación de determinados componentes, de modo que se pudieron ofrecer explicaciones sobre la generación biológica de dichos potenciales.

Con relación con los potenciales evocados auditivos de tronco encefálico (PEATC), la mayoría de los autores han encontrado patrones similares a los del

presente trabajo: ausencia bilateral de respuestas y onda I aislada (unilateral o bilateral). La ausencia bilateral de respuestas es el patrón más frecuentemente hallado por diferentes autores,^{269,285-290} al igual que por nosotros.^{21,22} De acuerdo con nuestros resultados, el hecho de que distintos autores,^{269,286,288-290} a partir de un registro único hayan señalado diferentes porcentajes de preservación de la onda I, se podría explicar por las diferencias en los períodos de evolución de sus enfermos, ya en el estado de ME. Tras la instalación de la ME, con la consiguiente ausencia de circulación intracraneana, a medida que pasa el tiempo, la isquemia y la hipoxia pueden provocar una disfunción progresiva de la cóclea y del nervio estatoacústico, hasta la desaparición total de la onda I.²²

En todos los casos en que se registró la onda I en los PEATC, su latencia estuvo significativamente prolongada.²² Otros autores han obtenido resultados similares.^{288,291-292} También se halló una correlación negativa de la latencia de la onda I con la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca; es decir, a medida que estas variables fisiológicas disminuyeron en sus valores, la latencia de la onda I tendió a aumentar.^{22,134} De modo que dos factores podrían explicar el aumento progresivo de la latencia de la onda I en el estado de la ME: la disfunción progresiva de la cóclea y del nervio estatoacústico y la hipotermia, que se puede encontrar en los enfermos en ME por el deterioro de los mecanismos termorreguladores.²²

Con relación a los potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia para la estimulación del nervio mediano (PESCL), en todos los enfermos se encontró un patrón característico en la ME, consistente en la desaparición de los componentes corticales y la preservación parcial o completa de los denominados componentes subcorticales.^{19,21,84,144}

Está bien establecido que el ERG puede persistir durante un período relativamente largo aún después de eliminar todo soporte ventilatorio a los enfermos, por lo que distintos autores han sugerido que la retina recibe suficiente riego sanguíneo por la carótida externa y que es más resistente a la anoxia que la corteza cerebral.²⁹³⁻³⁰⁰ Por tanto, varios investigadores afirman que el ERG no es útil para el diagnóstico de la ME.²⁹⁷

Por otro lado mientras la ausencia de respuestas corticales en los potenciales evocados visuales (PEV) se ha tomado como un elemento para el diagnóstico de la ME, existen contradicciones sobre si el ERG puede también registrarse en región occipital.^{20,145,299,300}

En nuestro estudio, el registro simultáneo de los PEV y del ERG nos permitió comprobar que con el empleo de una referencia no cefálica no se producían cambios ni en la morfología ni en la latencia del ERG, mientras que en el canal de los PEV no se observaba respuesta. Según este hecho, podemos afirmar que en las vías visuales de pacientes en el estado de ME sólo persiste actividad eléctrica en la retina, lo cual constituye por tanto un patrón electrofisiológico característico de este estadio.^{20,145} En otras modalidades de potenciales evocados se ha sugerido el empleo de ambas referencias (cefálicas y no cefálicas) para dilucidar los generadores de los diferentes componentes.^{144,278,301,304}

Se puede enfatizar que se encontraron patrones característicos para los PEM y el ERG en nuestros pacientes con el diagnóstico de ME. Para los PEATC, una ausencia de respuestas o la presencia unilateral o bilateral de las ondas I y II puede ser un indicador de la ME.^{22,84,143} Con respecto a los PESCL, la ausencia de los potenciales corticales con la preservación total o parcial de los denominados potenciales subcorticales fue un patrón estable en todos los casos.¹⁴⁴ Para los PEV y el ERG, el uso de referencias cefálica y no cefálica permitió demostrar que en las vías visuales de enfermos en ME la actividad bioeléctrica está confinada a la retina, lo que a su vez constituyó un patrón característico.^{20,145} Estos patrones neurofisiológicos indican un bloqueo de la conducción auditiva a nivel de la cóclea, de la conducción somestésica en el límite de la médula espinal con el tronco encefálico, y de la conducción visual a nivel de la retina; excluyen por tanto, toda conducción bioeléctrica de dichas vías neurofisiológicas a lo largo del tronco encefálico y de los hemisferios cerebrales.¹⁴³

Sin embargo, la aplicación de una batería de pruebas y no de técnicas aisladas indudablemente permite optimizar el estudio electrofisiológico, y aumentar la confiabilidad diagnóstica.^{21,84,143} Por ejemplo, si se encuentra una ausencia bilateral de respuestas para los PEATC, que ha sido el patrón más

frecuentemente hallado por diferentes autores,^{269,285,290} en un enfermo cuya anamnesis es pobre o insuficiente, este hecho puede inspirar dudas sobre si dicho enfermo padecía previamente de una sordera o si presentaba lesiones de la cóclea y/o del nervio estatoacústico, o si presentaba un hemotímpano.²² No obstante, si en este paciente se obtienen además los patrones descritos para los PESCL,¹⁴⁴ así como para los PEV y el ERG,^{20,145} entonces podemos aceptar que la ausencia bilateral de respuestas de los PEATC es un indicador de la ME.¹⁴³

Un análisis similar se puede hacer con el resto de las pruebas, pues en el canal de los PEV se registraban ondas que demostramos se debían a la contaminación de la actividad electroretinográfica, pero sólo se pudo comprobar combinando los PEV con el ERG.¹⁴⁵ Tampoco la aplicación del ERG aisladamente es útil para el diagnóstico de la ME, pues sus componentes persisten aún después de eliminar todo soporte ventilatorio mecánico;^{20,145,297} sin embargo, en conjunto, con los PEV brinda un patrón característico de la ME.^{20,145} sí bien hay autores³⁰⁵ que niegan la utilidad de los PESCL para este diagnóstico, ya que aún se discute el origen de algunos de sus componentes,^{59,83,134,143,144,164,268,283,286,306-311} los patrones encontrados en todos nuestros casos son un indicador de la ME, lo cual se reafirma al hallarse además los otros patrones descritos para el resto de las pruebas de la batería.¹⁴³

Las ventajas de considerar una batería de pruebas se incrementan indudablemente por la resistencia de los PEM y el ERG a la hipotermia, al empleo de barbitúricos, anestésicos, a intoxicaciones por diferentes fármacos, a la anoxia, etc.^{33,34,43-47,49,53-60,62,63,65,67,80,310-312} Este hecho es de vital importancia para eliminar los tiempos de observación requeridos para establecer el diagnóstico definitivo de la ME (6 a 24h), como es exigido por la gran mayoría de las escuelas,^{12,13,16,18,23,24,48,142} para evitar errores diagnósticos, principalmente cuando no se pueden excluir las condiciones antes señaladas.¹⁹

Por todo lo anteriormente expuesto, consideramos que la aplicación de una batería de pruebas compuesta por los PEM y el ERG, por supuesto en unión de la evaluación clínica y de otros exámenes confirmatorios como el EEG, permite

eliminar los períodos de observación requeridos para establecer un diagnóstico definitivo de la ME.²¹



CONSIDERACIONES LEGALES Y REGULACIONES PARA LA DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE EN CUBA

4. Machado C. y Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte. Resolución para Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba.³¹³
5. GACETA OFICIAL DE LA REPUBLICA DE CUBA. Resolución Ministerial No. 90 para la Determinación de la Muerte en Cuba.³¹⁴



Cuando realizamos una cuidadosa revisión de las legislaturas de todo el mundo con relación a la regulación legal de la muerte encefálica y de los trasplantes de órganos, notamos a primer vista un error fundamental en las mismas, y es que todas las leyes que regulan en distintos países la ME como muerte del individuo, están solamente vinculadas a los trasplantes de órganos.^{39,114,116,127,229,280,315-331}

A diferencia del viejo Código Civil Español que definía la muerte del individuo, como *"el cese Irreversible de las funciones cardio-respiratorias"*²²⁹ en el actual Código Civil,³³² nuestros abogados se colocaron en una posición de avanzada a nivel mundial, cuando definieron:

"la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación se hace por el personal facultativo autorizado, conforme a las regulaciones establecidas por el organismo competente"

Se hacía por tanto necesario dar respuesta al actual Código Civil. Sin lugar a dudas, el "organismo competente" es el Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Como se comentaba en la introducción, este trabajo comenzó con la propuesta por parte del *Prof. Rafael Estrada* de organizar una Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte, bajo el auspicio del nivel central del MINSAP. Dicha Comisión fue constituida desde un inicio con un carácter multidisciplinario.

En el artículo # 4, publicado en la Revista de Neurología (Madrid), se expone a la comunidad científica internacional todos los antecedentes históricos con relación al trabajo de la Comisión Nacional por más de 10 años, su trabajo multidisciplinario, y la forma muy original de resolver el dilema de la regulación legal de la determinación y certificación de la muerte, que resuelve inconsistencias de muchas legislaturas del mundo en este campo.

Debo señalar que fueron muchas las versiones de proyectos de resolución presentados al nivel central del MINSAP, pero una y otra vez, se quedaban como "congeladas", sin aprobarse definitivamente. Tal parece que fue necesario un proceso de maduración en nuestros dirigentes de salud, para

comprender que era una responsabilidad impostergable del MINSAP, la de dar respuesta al actual Código Civil, para la Determinación y Certificación de la Muerte en todo el territorio nacional.

El artículo # 5, publicado en la Edición Ordinaria del 21 de Septiembre del 2001, de la Gaceta Oficial de la República de Cuba, se trata de la Resolución No. 90 de Salud Pública, que da respuesta, por primera vez, al Código Civil actual para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba.³¹⁴

Para dar respuesta al actual Código Civil, y después de todas las investigaciones realizadas por nuestro grupo, durante más de 10 años,^{16,24,26,27,81-91,97-99.112.133-145,229} decidimos mostrar al médico los métodos para diagnosticar la muerte, como han sido considerados en los textos clásicos de medicina forense, agrupados en los llamados "signos ciertos de la muerte",³³³⁻³³⁵ presentados en 2 anexos (Vale señalar que en la publicación # 4, también se incluye el texto de la Resolución 90 de Salud Pública y sus 2 anexos).

El primer anexo incluye los primeros 8 signos ciertos de la muerte. Como se puede observar en dicho anexo, el primer signo cierto se refiere a la ausencia irreversible de la función respiratoria, la cual no debe valorarse en el conjunto de signos clínicos que presente el sujeto, pues como signo aislado carece de validez. El signo II, se refiere al cese de la función circulatoria, que comprende la parada cardíaca y de la circulación periférica. La auscultación cardíaca debe ser directa, durante 5 minutos sin interrupción en cada uno de los cuatro focos cardíacos. Para la determinación la paralización de la circulación periférica existen múltiples signos siendo el más usado la palpación negativa de los pulsos arteriales carotídeos. Los signos ciertos del III al VIII, agrupan un número de manifestaciones cadavéricas de la muerte, empleados fundamentalmente en la medicina forense.³³³⁻³⁵⁵

Por supuesto, que la Comisión decidió no ahondar más desde el punto de vista metodológico, para la comprensión de los signos ciertos I al VIII, ya que han sido ampliamente tratados en textos y publicaciones de medicina forense.³³³⁻³³⁵

El segundo anexo incluye el signo cierto de la muerte # IX, que trata sobre la 'Pérdida Irreversible de las Funciones Encefálicas'. Debido a la importancia y novedad de este signo se incluyó en un anexo independiente. La forma de

plantearlo de una forma resumida y de fácil lectura, se basó en el trabajo realizado por la Comisión Nacional, durante varios años, así como en todas las investigaciones realizadas, varias incluidas en esta tesis.^{16-24,26,}

27 81-91,97-99,112,131-142,229

Este anexo se subdividió en varios incisos:

- A) Precondiciones para la realización del diagnóstico
- B) Criterios diagnósticos de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas
- C) Condiciones que dificultan el diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas
- D) Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico
- E) Diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas, no complicado
- F) Diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas en situaciones especiales
- G) Recién nacidos, lactantes y niños

No se van a detallar cada uno de los incisos, pues este tema ha sido ampliamente abordado y discutido a lo largo de esta tesis^{16,23,24,139,140}

Algo que sí debe quedar claro es que aunque se describieron 9 signos ciertos de la muerte no quiere decir que la Comisión Nacional haya aceptado que existen distintas formas de muerte, aunque sí existen diversas formas de morir.^{89,90} El Código Civil, en su artículo 26-1, sólo menciona la frase "*la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación...*"³¹⁴. Fue por eso, que se decidió no incluir una definición de la muerte en la resolución, para responder fielmente al Código Civil, en cuanto "*la determinación de la muerte...*". No obstante, la Comisión Nacional sólo acepta que existe una sola muerte humana, y es cuando ocurre la "*la pérdida irreversible de las funciones encefálicas*". La pérdida irreversible de las funciones respiratorias y/o circulatorias provocan la muerte del individuo, sólo cuando la anoxia y/o la isquemia son los suficientemente prolongadas para destruir las estructuras intracraneales, y provocar por ende, "*la pérdida irreversible de las funciones encefálicas*".^{17,85-90,97,98,112,134-136}

Aspectos novedosos, a nivel nacional e internacional, de la Resolución Ministerial No. 90 de Salud Pública.

- Se da respuesta, por primera vez, al Código Civil de la República de Cuba, en su artículo 26-1, para *"la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación..."* en Cuba
- Al legalizarse todos los aspectos vinculados con la determinación y certificación de la muerte mediante una resolución ministerial (MINSAP), y no por una ley emitida por el Parlamento, no se crean trabas para reevaluaciones y cambios futuros, según los avances científico-técnicos.
- En contraposición a la mayoría de legislaturas de todo el mundo, esta Resolución no regula la determinación de la muerte, y/o la ME, vinculadas con los trasplantes de órganos, pues en realidad no se menciona la palabra "trasplantes" en ningún acápite de la Resolución.
- Los criterios clínicos e instrumentales para la determinación de la muerte se agruparon según los conocidos *"signos ciertos de la muerte"*, pero con la inclusión de un signo cierto, basado en *"la pérdida irreversible de las funciones encefálicas"*.
- Aunque se incluyeron como signos ciertos de la muerte, la ausencia irreversible de las funciones respiratorias y circulatorias, así como la presencia de signos cadavéricos, en las discusiones de la Comisión Nacional se concluyó que sólo existe una muerte del individuo, basada en *"la pérdida irreversible de funciones encefálicas"*.
- Los criterios clínicos e instrumentales para la determinación de la muerte, se adjuntan en 2 anexos de la Resolución, que deben ser revisados periódicamente por la Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte, de acuerdo con los avances científico- técnicos.
- Dentro de las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico de *"la pérdida irreversible de funciones encefálicas"*, se incluye una batería de pruebas conformada por los potenciales evocados multimodales, aspecto novedoso a nivel mundial

CONSIDERACIONES FINALES

Se ha presentado una panorámica del trabajo realizado por más de una década para abordar el controversial tema de la definición y determinación de la muerte en nuestro país. Fue necesario presentar el trabajo con una unidad temática, en tres secciones fundamentales:

- Aspectos conceptuales, históricos y éticos sobre la de muerte en el ser humano
- Pruebas clínicas e instrumentales para el diagnóstico de la muerte sobre bases neurológicas
- Consideraciones legales sobre la determinación de la muerte en Cuba

La selección de un grupo de publicaciones del autor permitió mostrar la evolución del pensamiento científico del autor, al desarrollar una formulación coherente, completa y original de la muerte sobre bases neurológicas, pues se logró resolver conflictos científicos existentes en formulaciones previas. La nueva formulación sobre la muerte humana, elaborada por el autor, considera 3 aspectos fundamentales: *Definición, bases anátomo-funcionales y pruebas diagnósticas*. El aspecto novedoso en la definición es considerar a la conciencia como la función encefálica que provee los atributos humanos esenciales, y que permite el nivel más alto de integración para lograr el funcionamiento del organismo como un todo. Las bases anátomo-funcionales están constituidas por vías neurales extendidas por todo el encéfalo. Las pruebas diagnósticas, tanto clínicas como instrumentales, son aquellas que permiten demostrar la destrucción del encéfalo.

Otro aspecto fundamental, y de gran impacto social, fue el de dar respuesta, por primera vez, al actual Código Civil Cubano, en su artículo 26-1, mediante la emisión de la Resolución No. 90 de Salud Pública, *“la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación...”* en todo el territorio nacional. En contraposición a la mayoría de legislaturas de todo el mundo, esta Resolución no regula la determinación de la muerte, y/o la muerte

encefálica, vinculadas con los trasplantes de órganos, pues en realidad no se menciona la palabra “trasplantes” en ningún acápite de la Resolución.

El autor desarrolló un grupo de investigaciones para agrupar las pruebas clínicas e instrumentales, que permitieron la elaboración del anexo II de la Resolución No 90, de Salud Pública, que trata sobre *“la pérdida irreversible de funciones encefálicas”*. Dentro de las Pruebas Instrumentales de Soporte Diagnóstico, el autor desarrolló un grupo importante de investigaciones sobre la aplicación de una batería de pruebas, conformada por los PEM y el ERG, para demostrar la pérdida irreversible de las funciones encefálicas, y hacer posible el diagnóstico temprano de la muerte, sin necesidad de esperar los periodos de observación. También se pueden aplicar los PEM y el ERG, cuando se determina la pérdida irreversible de las funciones encefálicas en situaciones especiales que dificultan el diagnóstico.

La definición y determinación de la muerte está vinculado a lo más digno de la naturaleza human, el derecho del hombre a vivir y morir dignamente. Durante este trabajo se ha defendido que el hombre muere independientemente que vaya a ser útil o no como donante de órganos y tejidos. No obstante, la regulación legal de la determinación de la muerte en nuestro país, también es un requisito indispensable para el desarrollo de los programas nacionales de trasplantes de órganos y tejidos. Pues, si esos sujetos, ya cadáveres, cuyos encéfalos están destruidos, y que sus cuerpos se mantienen por el soporte de los cuidados intensivos, pueden convertirse en donantes de órganos y tejidos, para otros enfermos, a los cuales la trasplantología sí puede brindar esperanzas de vida, nos lleva a enunciar un lema que ha motivado nuestro trabajo durante todos estos años:

“Aí diagnosticar la muerte, también luchamos por la vida ”

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una nueva formulación de la muerte sobre bases neurológicas, que permite ofrecer una posición coherente desde el punto de vista conceptual, médico, ético y legal, para la definición, diagnóstico y certificación de la muerte en el ser humano.
2. Se propuso un grupo de criterios, tanto clínicos como instrumentales, que se aplican junto a la cama del paciente, para el diagnóstico de la muerte sobre bases neurológicas.
3. El uso de una batería de pruebas conformada por los potenciales evocados y el electroretinograma, permite confirmar tempranamente la pérdida irreversible de las funciones encefálicas. Esto facilita el diagnóstico precoz de la muerte, y apoya además el diagnóstico en situaciones especiales que dificultan la determinación.
4. Se da respuesta al Código Civil Cubano con la elaboración de la Resolución Ministerial No. 90 del MINSAP para la determinación y certificación de la muerte en todo el territorio nacional.

RECOMENDACIONES

1. Mantener el trabajo de la Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte en Cuba, con vistas lograr una constante revisión de la los diferentes criterios diagnósticos, según los avances tecnológicos de la humanidad.
2. Que el Nivel Central del Ministerio de Salud Pública, promueva en todo el Sistema Nacional de Salud, la Resolución 90 de Salud Pública para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba, así como todos los documentos anexos.
3. Desarrollar cursos, seminarios, etc., para la educación del personal médico y paramédico, sobre la determinación de la muerte sobre bases neurológicas.
4. Favorecer y promover la aplicación de los potenciales evocados multimodales y del electroretinograma, como pruebas de soporte diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas en todo el país, con el empleo de los equipos de producción nacional, de la Red Nacional de Laboratorios de Neurofisiología Clínica.
5. Lograr que los departamentos de promoción de salud desarrollen campañas promocionales con el empleo de los medios de comunicación masiva, para la educación de la población sobre un tema tan controversial, y su vinculación con los trasplantes de órganos y tejidos.
6. Continuar desarrollando protocolos multicéntricos de investigación sobre el coma y la determinación de la muerte para mantener la posición de vanguardia de nuestro país en este campo.
- 7 Continuar celebrando los Simposios Internacionales sobre el Coma y la Muerte, en la Ciudad de La Habana, su sede permanente, cada 4 años, para que los expertos cubanos puedan intercambiar experiencias con especialistas de todo el mundo

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Korein J. The problem of brain death: development and history. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 315:19-38.
2. Bartlett ET, Youngner SJ. Human death the destruction of the neocortex. En: Zaner RM. *Death: Beyond the Whole Brain Criteria*. Dordrecht: Ed. Kluwer Academic Publishers. 1988. p. 9-215.
3. Pallis C. Brain stem death-the evolution of a concept. *Med Leg J* 1987; 55 (Pt 2):84-107.
4. Pernick MS. Back from the grave: Recurring controversies over defining and diagnosing death in history. En Zaner RM, ed. *Beyond the Whole Brain Criteria*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers;1988. p. 17-74
5. Jouvét M. Diagnostic électro-souscorticographique de la mort du système nerveux central au cours de certain comas. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1959;11:805-808.
6. Wertheimer P, Jouvét M, Descotes J. A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans le coma avec arrêt respiratoire traités par respiration artificielle. *Press Med* 1959;67[87]:88.
7. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. *Revue Neurologique* 1959;101:3-15.
8. Gilder SSB. Twenty-second World Medical Assembly. *Br Med J* 1968;3(493):494.
9. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; 205(6):337-340.
10. Walker AE, Molinari GF. Criteria of cerebral death. *Trans Am Neurol Assoc* 1975; 100:29-35.
11. Walker AE. *Cerebral Death*. Baltimore. Ed. Urban & Schwarzenberg. 1981.
12. Diagnosis of death. Memorandum issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 15 January 1979. *Br Med J* 1979; 1 (6159):332.
13. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Br Med J* 1976; 2(6045):1187-1188.
14. Jennett B. Brain stem death defines death in law. *BMJ* 1999; 318(7200):1755.
15. Jennett B, Hissett C. Brain death in Britain as reflected in renal donors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6287):359-362.
16. Machado C, García-Tigera J, García OD, García-Pumariaga J, Román JM Muerte Encefálica. Criterios diagnósticos. *Revista Cubana de Medicina* 1991; 30(3):181-206.
17. Machado C. Death on neurological grounds. *J Neurosurg Sci* 1994; 38(4):209-222.

18. Machado C, García OD, Román JM, Parets J. Four years after the First International Symposium on Brain Death in Havana: Could a definitive conceptual reapproach be expected? En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p: 1 -9.
19. Machado C, Pumariega J, Garcia-Tigera J, Miranda J, Coutin P, Antelo J Antelo J, Hernández-Meilán O, Román, J. A multimodal evoked potential and electroretinography test battery for the early diagnosis of brain death. *Int J Neurosciences* 1989;49:241- 242.
20. Machado C, Santiesteban R, Garcia-Tigera J, Garcia OD. Potenciales evocados visuales y el electrorretinograma en la muerte encefálica. *Revista Cubana de Oftalmología* 1991;4:117-124.
21. Machado C. Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for the early diagnosis of brain death. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991;79:519.
22. Machado C, Valdés P, Garcia T, Virues T, Biscay R, Miranda J, Coutin P, Román, J, García O. Brain-stem auditory evoked potentials and brain death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80(5):392-398.
23. Machado C, (ed.). Criterios cubanos para el diagnóstico de la muerte encefálica. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 1992.
24. Machado, C. (ed.): Muerte encefálica. Criterios Diagnósticos del Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana: Instituto de Neurología y Neurocirugía. Información Científico-Docente No. 1 1990:1-40, 1993.
25. Pérez O. Criterios diagnósticos de la muerte encefálica. *Acta Médica* 1987;1:22-35.
26. Machado C. Reflections on the first International Symposium on Brain Death. 1992. <http://www.changesurfer.corn/BD/1992.html>.
27. Machado C. Preface. Machado C, Garcia OD. Guidelines for the determination of brain death. En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p V-VI.
28. Greenberg G. As good as dead. Is there really such a thing as brain death? *The New Yorker* 2001;pp:36-41(13-8-2001).
29. Wang MY, Wallace P, Gruen JP. Brain death documentation: analysis and issues. *Neurosurgery* 2002; 51(3):731-736.
30. Dímar JR, Shields CB, Zhang YP, Burke DA, Raque GH, Glassman SD. The role of directly applied hypothermia in spinal cord injury. *Spine* 2000; 25(18):2294-2302.
31. Kawai N, Nakamura T, Nagao S. Effects of brain hypothermia on brain edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81:233-235.
32. Meylaerts SA, De H, Kalkman CJ, Lips J, De M, Jacobs MJ. The influence of regional spinal cord hypothermia on transcranial

- myogenic motor-evoked potential monitoring and the efficacy of spinal cord ischemia detection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(6): 1038-1045.
33. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR et al. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma* 2002; 19(3):293-301.
 34. Porkkala T, Kaukinen S, Häkkinen V, Jantti V. Effects of hypothermia and sternal retractors on median nerve somatosensory evoked potentials. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (7):843-848.
 35. Lan CJ, Heckmann JG, Erbguth F, Druschky A, Haslbeck M, Reinhardt F et al. Transcutaneous and intra-arterial blood gas monitoring-a comparison during apnoea testing for the determination of brain death. *Eur J Emerg Med* 2002; 9(1):51 -56.
 36. Segura T, Jimenez P, Jerez P, Garcia F, Corcoles V. Prolonged clinical pattern of brain death in patients under barbiturate sedation: usefulness of transcranial Doppler. *Neurologia* 2002; 17(4):219-222.
 37. Swash M, Beresford R. Brain death: Still-unresolved issues worldwide. *Neurology* 2002; 58(1):9-10.
 38. Goudreau JL, Wijdicks EFM, Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: Predisposing factors. *Neurology* 2000; 55(7):1045-1048.
 39. Wijdicks EFM. Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(1):20-25.
 40. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Bullock R et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 2002; 24(2):161-168.
 41. Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: a comparison of national guidelines. *J Neurol* 1999; 246(6):432-437.
 42. Wang MY, Wallace P, Gruen JP. Brain death documentation: analysis and issues. *Neurosurgery* 2002; 51 (3):731-736.
 43. Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14(2): 141-145.
 44. Nishio S, Kawauchi M, Tamiya T, Ohmoto T. Effects of hypothermia and rewarming on evoked potentials during transient focal cerebral ischemia in cats. *Neurol Res* 2002; 24(6):621-626.
 45. Silver S, Sohmer H. Multimodality (auditory, visual and somatosensory) evoked potentials in the sand rat, *Psammomys obesus*. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1999;4(1-2):29-35.
 46. Hetzler BE, Krekow LK. Temperature dependence and independence of effects of pentobarbital on visual evoked potentials of rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21(2):181-191.
 47. Markand ON, Warren C, Mallik GS, Williams CJ. Temperature-dependent hysteresis in somatosensory and auditory evoked

- potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;77(6):425-435.
48. Culebras A. Brain death. *Neurology* 2002; 59(4):26A.
 49. Guerit JM. Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. *Neurophysiol Clin* 1999; 29(4):301-317.
 50. Baumgartner H, Gerstenbrand F. Diagnosing brain death without a neurologist. *BMJ* 2002; 324(7352):1471-1472.
 51. Saito T, Kurashima A, Oda T, Aoki S, Endo H, Nashimoto T et al. [Quantitative analysis of plasma concentration of barbiturate for diagnosis of brain death]. *No Shinkei Geka* 2002; 30(6):593-599.
 52. Zhang H, Tong ET. Neuroprotection of mild hypothermia beginning at different time intervals on cerebral ischemia/reperfusion injury. *J Neurochem* 2002; 81 (Suppl 1): 108- 111.
 53. Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14(2); 141-145.
 54. Stecker MM, Escherich A, Patterson T, Bavaria JE, Cheung AT. Effects of acute hypoxemia/ischemia on EEG and evoked responses at normothermia and hypothermia in humans. *Med Sci Monit* 2002; 8(4):CR223-CR228.
 55. Zwarts MJ, Kornips FH, Vogels OM. Clinical brainstem death with preserved electroencephalographic activity and visual evoked response. *Arch Neurol* 2001; 58(6): 1010.
 56. van D, ter B, Schepens MA, Morshuis WJ, Haas FJ, de B et al. The relationship between evoked potentials and measurements of S-100 protein in cerebrospinal fluid during and after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Vase Surg* 1999; 30(2):293-300.
 57. Kakimoto M, Kawaguchi M, Sakamoto T, Inoue S, Takahashi M, Furuya H. Effect of nitrous oxide on myogenic motor evoked potentials during hypothermia in rabbits anaesthetized with ketamine/fentanyl/propofol. *Br J Anaesth* 2002; 88(6):836-840.
 58. Nishio S, Kawauchi M, Tamiya T, Ohmoto T. Effects of hypothermia and rewarming on evoked potentials during transient focal cerebral ischemia in cats. *Neurol Res* 2002; 24(6):621-626.
 59. Stecker MM, Kent G, Escherich A, Patterson T, Cheung AT. Anesthesia and temperature effects on somatosensory evoked potentials produced by train stimuli. *Int J Neurosci* 2002; 112(3):349-369.
 60. Porkkala T, Kaukinen S, Häkkinen V, Jantti V. Effects of hypothermia and sternal retractors on median nerve somatosensory evoked potentials. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (7):843-848.
 61. Ushio M, Kaga K, Sakata H, Ogawa Y, Makiyama Y, Nishimoto H. Auditory brainstem response and temporal bone pathology

- findings in a brain-dead infant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58(3):249-253.
62. Guérit JM. The usefulness of EEG, exogenous evoked potentials, and cognitive evoked potentials in the acute stage of post-anoxic and post-traumatic coma. *Acta Neurol Belg* 2000; 100(4):229-236.
 63. Hetzler BE, Bednarek EM Effects of ethanol on flash-evoked potentials of rats: lack of antagonism by naltrexone. *Alcohol* 2001 ; 25(1):21-30.
 64. Ruiz L, Martinez d, Serrano A, Casado F. Brain death and evoked potentials in pediatric patients. *Crit Care Med* 1999; 27(2):412- 416.
 65. MacKenzie MA, Vingerhoets DM, Colon EJ, Pinckers AJ, Notermans SL. Effect of steady hypothermia and normothermia on multimodality evoked potentials in human poikilothermia. *Arch Neurol* 1995; 52(1):52-58.
 66. Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, Perrone E. 99mTc HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology* 1995; 37(5):365- 369.
 67. Kochs E. Electrophysiological monitoring and mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7(3):222-228.
 68. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Obrist W, Alexander H, Pomeranz S. Moderate hypothermia for 48 hours after temporary epidural brain compression injury in a canine outcome model *J Neurotrauma* 1998; 15(5):323-336.
 69. Legros B, Fournier P, Chiaroni P, Mercier C, Degiovanni E, Lucas B et al. [Emergency EEG and brain injuries]. *Neurophysiol Clin* 1998; 28(2): 111-120.
 70. Shum T, Nagashima M, Shinoka T, Bucerius J, Nollert G, Lidov FIG et al. Postischemic hyperthermia exacerbates neurologic injury after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116(5):780-792.
 71. Berger C, Annecke A, Aschoff A, Spranger M, Schwab S. Neurochemical monitoring of fatal middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1999; 30(2):460-463.
 72. de T, Hantson P, Mahieu P, Guérit JM. Brain death diagnosis in misleading conditions. *QJM* 1999; 92(7):407-414.
 73. Bitzani M, Matamis D, Nalbanti V, Vakalos A, Karasakalides A, Riggos D. Resting energy expenditure in brain death. *Intensive Care Med* 1999; 25(9):970-976.
 74. Coimbra CG. Implications of ischemic penumbra for the diagnosis of brain death. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(12):1479-1487.
 75. Woods RJ, Prueckner S, Safar P, Radovsky A, Takasu A, Stezoski SW et al. Flypothemic aortic arch flush for preservation during exsanguination cardiac arrest of 15 minutes in dogs. *J Trauma* 1999; 47(6):1028-1036.
 76. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Xiao F, Capone A, Tanigawa K et al. Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs. Exploratory outcome study. *Resuscitation* 2000; 45(2): 119-131.

77. Yamaguchi S, Nakahara K, Miyagi T, Tokutomi T, Shigemori M. Neurochemical monitoring in the management of severe head- injured patients with hypothermia. *Neurol Res* 2000; 22(7):657- 664.
78. Behringer W, Prueckner S, Kentner R, Tisherman SA, Radovsky A, Clark R et al. Rapid hypothermic aortic flush can achieve survival without brain damage after 30 minutes cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology* 2000; 93(6):1491-1499.
79. Behringer W, Prueckner S, Safar P, Radovsky A, Kentner R, Stezoski SW et al. Rapid induction of mild cerebral hypothermia by cold aortic flush achieves normal recovery in a dog outcome model with 20-minute exsanguination cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2000; 7(12): 1341-1348.
80. Ganes T, Lundar T. EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69(1):6-13.
81. Machado C. Visual evoked potentials and electroretinography in brain-dead patients. *Neurophysiologie Clinique (Suppl.)* 1990;20:18s.
82. Machado C. Early diagnosis of brain death. *Intensive care (Suppl.)* 1992;3(2): 116.
83. Machado C, Román J, Garcia-Tigera J, Garcia OD, Miranda J. Utilidad de los potenciales auditivos de tallo encefálico y somato- sensoriales corta latencia en el neuromonitoreo. *Acta Médica* 1990;1:95-108.
84. Machado C. A contribution of multimodality evoked potentials and electroretinography for the early diagnosis of brain death. En: Machado C. *Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death)*. Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p 141-150.
85. Machado, C. Una nueva definición de la de muerte según criterios neurológicos. En: A. Esteban and A. Escalante (eds.): *Muerte Encefálica y Donación de Órganos*. Comunidad Autónoma de Madrid, Madrid, 1997. pp:27-51.
86. Machado C (ed.). *Muerte humana. Una nueva definición*. Buenos Aires: Editorial CUCAIBA. 1995.
87. Machado C. La muerte en el ser humano: una nueva definición *Cuadernos de Bioética (España)* 1996;2:179-190.
88. Machado C. Una nueva formulación de la muerte: definición, criterios y pruebas diagnósticas. *Rev Neurol* 1998; 26(154):1040- 1047.
89. Machado C. Consciousness as a definition of death: its appeal and complexity. *Clin Electroencephalogr* 1999; 30(4):156-164.
90. Machado C. Is the concept of brain death secure? En: Zeman A, Emanuel L. *Ethical Dilemmas in Neurology*. London: Ed. W. B. Saunders Company. Vol. 36. 2002;p:193-212.
91. Korein J, Machado C. Brain death - Updating a valid concept for 2002. *Canadian Journal of Neurological Sciences*; 2002 (En imprenta)

92. Bernat JL, Culver CM, Gert B. Definition of death *Ann Intern Med* 1981; 95(5):652.
93. Bernat JL, Culver CM, Gert B. Defining death in theory and practice. *Hastings Cent Rep* 1982; 12(1):5-8
94. Bernat JL, Culver CM, Gert B. Definition of death. *Ann Intern Med* 1984; 100(3):456.
95. Bernat JL, Culver CM, Gert B. On the definition and criterion of death. *Ann Intern Med* 1981; 94(3):389-394.
96. Halevy A, Brody B. Brain death: reconciling definitions, criteria, and tests. *Ann Intern Med* 1993; 119(6):519-525.
97. Machado C. Nueva definición de la muerte humana, según mecanismos fisiopatológicos de generación de la conciencia. *Rev Cubana Med* 1996;35:147-151.
98. Machado C. A new definition of death based on the basic mechanisms of consciousness generation in human beings. En: Machado C. *Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death)*. Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p:56-57.
99. Taylor RM. Reexamining the definition and criteria of death *Semin Neurol* 1997; 17(3):265-270.
100. Potts M. A requiem for whole brain death: a response to D Alan Shewmon's 'the brain and somatic integration'. *J Med Philos* 2001; 26(5):479-491.
101. Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Philadelphia: Ed. FA Davis. 1980.
102. Saposnik G. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria *Neurology* 2002; 59(3):470.
103. Kerridge IH, Saul P, Lowe M, McPhee J, Williams D. Death, dying and donation: organ transplantation and the diagnosis of death. *J Med Ethics* 2002; 28(2):89-94
104. Bernat JL. Ethical issues in brain death and multiorgan transplantation. *Neurol Clin* 1989; 7(4):715-728.
105. Bernat JL. A defense of the whole-brain concept of death *Hastings Cent Rep* 1998; 28(2):14-23.
106. Bernat JL. Brain death. Occurs only with destruction of the cerebral hemispheres and the brain stem. *Arch Neurol* 1992; 49(5):569-570.
107. Shann F. A personal comment: whole brain death versus cortical death. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23(1): 14-15
108. Fisher J. Re-examining death: against a higher brain criterion. *J Med Ethics* 1999; 25(6):473-476.
109. Truog RD. Is it time to abandon brain death? *Hastings Cent Rep* 1997;27(1):29-37.
110. Schiff ND, Plum F. The role of arousal and "gating" systems in the neurology of impaired consciousness. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17(5):438-452.
111. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and

- Biomedical and Behavioral Research JAMA 1981; 246(19):2184- 2186.
112. Machado C. La muerte Humana. En Acosta J. (Ed.). Bioética desde una perspectiva cubana. Ciudad de La Habana: Editorial del Centro "Félix Varela" 1997;pp:330-35.
 113. Balen B, Grbavac Z, Ribarig B, Djakovig V. Brain death-modern concepts. Lijec Vjesn 1995; 117(Suppl 2):61-63.
 114. Beresford HR. Brain death. Neurol Clin 1999; 17(2):295.
 115. Bernat JL. How much of the brain must die in brain death? J Clin Ethics 1992;3(1):21-26.
 116. Bonnet F, Lazard T. Brain death and organ procurement: a specific context. Rev Prat 1997; 47(18 Spec No):S11-S16.
 117. Dupas B, Gayet D, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(4):641-647.
 118. Fischer C. The use of EEG in the diagnosis of brain death in France. Neurophysiol Clin 1997; 27(5):373-382.
 119. Truog RD. Death: merely biological? Hastings Cent Rep 1999;29(1):4.
 120. Giacomini M. A change of heart and a change of mind? Technology and the redefinition of death in 1968. Soc Sci Med 1997; 44(10):1465-1482.
 121. Harrison AM, Botkin JR. Can pediatricians define and apply the concept of brain death? Pediatrics 1999; 103(6):e82.
 122. Heckmann JG, Lang CJ, Hauser I, Neundorfer B. Diagnosis of brain death in the admission department of the Neurologic Clinic of Erlangen University from 1984 to 1994. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121(44):1349-1353.
 123. James SJ. Fetal brain death syndrome-a case report and literature review. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998; 38(2):217- 220.
 124. Jones DG. The problematic symmetry between brain birth and brain death. J Med Ethics 1998; 24(4):237-242.
 125. Keogh AT, Akhtar TM. Diagnosing brain death: the importance of documenting clinical test results. Anaesthesia 1999; 54(1):81 -85.
 126. Kleindienst A, Haupt WF, Hildebrandt G. Brain death and organ donation in Germany: analysis of procurement in a neurosurgical unit and review of press reports. Acta Neurochir (Wien) 1999; 141 (6):641-645.
 127. Lazar NM, Shemie S, Webster GC, Dickens BM. Bioethics for clinicians: 24. Brain death. CMAJ 2001; 164(6):833-836.
 128. Martinez S, Zabalza O. Nursing care in the maintenance of potential donors in brain death. Enferm Intensiva 2001; 12(1): 10- 20.
 129. Capron AM. Brain death-well settled yet still unresolved. N Engl J Med 2001; 344(16):1244-1246.
 130. Wijdicks EF, Atkinson JL, Okazaki H. Isolated medulla oblongata function after severe traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70(1): 127-129.

- compared with scintigraphic techniques and EEG in brain death. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61(1):7-13.
148. Pedachenko EG, Chepkii LP, Pedachenko GA, Shamaev MI, Spasichenko PV, Ponomareva OF et al. The clinico-laboratory criteria of brain death in neurosurgical patients. *Lik Sprava* 1999;4:88-91.
 149. Rosenberg HM. Cause of death as a contemporary problem. *J Hist Med Allied Sci* 1999; 54(2):133-153.
 150. Keske U. Tc-99m-HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) as an ancillary test in the diagnosis of brain death *Intensive Care Med* 1998; 24(9):895-897.
 151. Facco E, Zucchetta P, Munari M, Baratto F, Behr AU, Gregianin M et al. 99mTc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1998; 24(9):911-917.
 152. Conci F, Di R, Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (5):621 -631.
 153. Van N. A matter of life and death: what every anesthesiologist should know about the medical, legal, and ethical aspects of declaring brain death. *Anesthesiology* 1999; 91(1):275-287.
 154. Baillard C, Vivien B, Mansier P, Mangin L, Jasson S, Riou B et al. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med* 2002; 30(2):306-310.
 155. Spittler JF. Disorders of consciousness: the basis for ethical assessment. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67(1):37-47.
 156. Guidelines for the diagnosis of brain death. Canadian Neurocritical Care Group. *Can J Neurol Sci* 1999; 26(1):64-66.
 157. Gunther EC, von B, Goodman LJ, Johnson JE, Bothwell M. The G-protein inhibitor, pertussis toxin, inhibits the secretion of brain- derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 2000; 100(3):569-579.
 158. Kurtek RW, Lai KK, 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* 2000; 25(1):7-10.
 159. Marti-Fabregas J, Lopez-Navidad A, Caballero F, Otermin P Decerebrate-like posturing with mechanical ventilation in brain death. *Neurology* 2000; 54(1):224.
 160. Huttemann E, Schelenz C, Sakka SG, Reinhart K. Atropine test and circulatory arrest in the fossa posterior assessed by transcranial Doppler. *Intensive Care Med* 2000; 26(4):422-425.
 161. Tanaka M. [Report of Sata Clinical Fellowship; brain death and organ donation in hospital for sick children, Toronto, Canada]. *Masui* 2000; 49(4):445-447.
 162. Sonoo M. Anatomic origin and clinical application of the widespread N18 potential in median nerve somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17(3):258-268.
 163. Chiari P, Hadour G, Michel P, Piriou V, Rodriguez C, Budat C et al. Biphasic response after brain death induction: prominent part

- of catecholamines release in this phenomenon. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(7):675-682.
164. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Boggio V, Göttin Y, Freysz M. Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death? A pilot study. *Anesth Analg* 2000; 91 (2):329-336.
 165. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Beato F, Milford EL, Hancock WW et al. Accelerated rejection of renal allografts from brain-dead donors. *Ann Surg* 2000; 232(2):263-271.
 166. Ueno T, Zhi L, Itoh T. Unique circulatory responses to exogenous catecholamines after brain death. *Transplantation* 2000; 70(3):436-440.
 167. Biswas AK, Scott WA, Sommerauer JF, Luckett PM. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med* 2000; 28(12):3907-3912.
 168. Freitas J, Azevedo E, Teixeira J, Carvalho MJ, Costa O, Falcao d Heart rate variability as an assessment of brain death. *Transplant Proc* 2000; 32(8):2584-2585.
 169. Shlugman D, Parulekar M, Elston JS, Farmery A. Abnormal pupillary activity in a brainstem-dead patient. *Br J Anaesth* 2001; 86(5):717-720.
 170. Martin LJ. Neuronal cell death in nervous system development, disease and injury (Review). *Int J Mol Med* 2001; 7(5):455-478.
 171. Zwarts MJ, Kornips FH, Vogels OM. Clinical brainstem death with preserved electroencephalographic activity and visual evoked response. *Arch Neurol* 2001; 58(6); 1010.
 172. Baillard C, Goncalves P, Mangin L, Swynghedauw B, Mansier P Use of time frequency analysis to follow transitory modulation of the cardiac autonomic system in clinical studies. *Auton Neurosci* 2001; 90(1-2):24-28.
 173. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Vernet M, Boggio V, Cottin Y et al. Could heart rate variability predict outcome in patients with severe head injury? A pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13(3):260-268.
 174. Vane DW, Sartorelli KH, Reese J. Emotional considerations and attending involvement ameliorates organ donation in brain dead pediatric trauma victims. *J Trauma* 2001; 51(2):329-331.
 175. Mohandas A, Chou SN Brain death. A clinical and pathological study, v, *Neurosurg* 1971; 35(2):211-218.
 176. Kaga K, Uebo K, Sakata H, Abe Y, Haebara H, Kosakai M. Auditory brainstem response and temporal bone and brainstem pathology in brainstem death, with special reference to autolysis of red blood cells. *Acta Otolaryngol* 1995; 115(2): 183-186.
 177. Johnson C. The nurse's role in organ donation from a brainstem dead patient: management of the family. *Intensive Crit Care Nurs* 1992; 8(3):140-148.
 178. Kawamura H, Hanada Y. On the conception of the brainstem death. *No To Shinkei* 1997; 49(7):602-610.

179. Ng H, Tan K. Brainstem death and ventilator trigger settings. *Anaesthesia* 2001; 56(1):85-86.
180. Stojkovic T, Verdin M, Hurtevent JF, Laureau E, Krivosic H, Vermersch P. Guillain-Barre syndrome resembling brainstem death in a patient with brain injury. *J Neurol* 2001; 248(5):430- 432.
181. Willatts SM, Drummond G. Brainstem death and ventilator trigger settings. *Anaesthesia* 2000; 55(7):676-677.
182. Pallis C. ABC of brain stem death. Prognostic significance of a dead brain stem. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286(6359): 123- 124.
183. Pallis C. ABC of brain stem death. The declaration of death. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286(6358):39.
184. Pallis C. Brainstem death: the evolution of a concept. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2(2): 135-152.
185. Pallis C. Further thoughts on brainstem death. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23(1):20-23.
186. Meglic B, Kobal J, Osredkar J, Pogacnik T. Autonomic nervous system function in patients with acute brainstem stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(1):2-8.
187. Parvizi J, Damasio A. Consciousness and the brainstem *Cognition* 2001; 79(1-2): 135-160.
188. Jennett B. Brain death. *Practitioner* 1983; 227(1377):451-454
189. Jennett B. Brain death. *Intensive Care Med* 1982; 8(1): 1 -3.
190. Pallis C. Diabetes insipidus with brain death. *Neurology* 1985; 35(7):1086-1087.
191. Defanti CA. Christopher Pallis: ABC of brain stem death. *Ital J Neurol Sci* 1985; 6(1):117.
192. Pallis C. ABC of brain stem death. Reappraising death. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6352):1409-1412.
193. Pallis C, MacGillivray B. Brain death. *Lancet* 1981; 1 (8213):223.
194. Green MB, Wikler D. Brain death and personal identity. *Philosophy and Public Affairs* 1980;2::105-133.
195. ten V, van H. Brain death criteria; guidelines by the Public Health Council. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(2):77-79.
196. DuBois JM. Ethical assessments of brain death and organ procurement policies: a survey of transplant personnel in the United States. *J Transpl Coord* 1999; 9(4):210-218.
197. Lizza JP. Persons and death: what's metaphysically wrong with our current statutory definition of death? *J Med Philos* 1993; 18(4):351-374.
198. Cranford RE, Smith DR. Consciousness: the most critical moral (constitutional) standard for human personhood. *Am J Law Med* 1987; 13(2-3):233-248.
199. Cranford RE, Smith HL. Some critical distinctions between brain death and the persistent vegetative state. *Ethics Sci Med* 1979; 6(4):199-209.
200. Glannon W. Tracing the soul: medical decisions at the margins of life. *Christ Bioeth* 2000; 6(1):49-69.

201. Veatch RM. The definition of death: ethical philosophical, and policy confusion. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 315:307-321.
202. Veatch RM. The foundations of bioethics. *Bioethics* 1999; 13(3- 4):206-217.
203. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123 (Pt 7):1327-1338.
204. Lombardi F, Taricco M, De T, Telaro E, Liberati A. Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001427.
205. Tokunaga T, Kita Y, Yamamoto T. A case of the persistent vegetative state following symmetrical peduncular infarction. *No To Shinkei* 2002; 54(1):57-61
206. Tablada R. Persistent vegetative state, paradigm of current discussion on alterations of conscience. *Rev Neurol* 2002; 34(11):1066-1079.
207. Yamamoto T, Katayama Y, Oshima H, Fukaya C, Kawamata T, Tsubokawa T. Deep brain stimulation therapy for a persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 79:79-82.
208. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 2002; 125(Pt 6):1210-1234.
209. Miron M, Ferras S, Mellado JM, Vidal F, Veloso S, Richart C. Persistent vegetative state after meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(3): 127- 128.
210. Wilson FC, Flarup J, Watson T, Morrow JI. Vegetative state and minimally responsive patients - Regional survey, long-term case outcomes and service recommendations. *NeuroRehabilitation* 2002; 17(3):231-236.
211. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Nelly JP, Rosenberg JH, Whyte I, Zafonte RD, Zasler ND. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3):349-353.
212. Shewmon DA. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3):506.
213. Leong B. Critical review of passive muscle stretch: implications for the treatment of children in vegetative and minimally conscious states. *Brain Inj* 2002; 16(2): 169-183.
214. Coleman D. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3):506.
215. Bernat JL. Questions remaining about the minimally conscious state. *Neurology* 2002; 58(3):337-338.
216. Cranford RE. What is a minimally conscious state? *West J Med* 2002; 176(2):129-130.
217. Ashwal S, Cranford R. The minimally conscious state in children. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9(1): 19-34.

218. Strong C, Gingrich JR, Kutteh WH. Ethics of postmortem sperm retrieval: ethics of sperm retrieval after death or persistent vegetative state. *Hum Reprod* 2000; 15(4):739-745.
219. Treloar A. Japanese physicians and the care of adult patients in persistent vegetative state. *J Med Ethics* 2000; 26(2): 142.
220. Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, Birbaumer N. Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci* 2002; 17:38-42.
221. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000; 355(9217):1790-1791.
222. Mandel R, Martinot A, Delepouille F, Lamblin MD, Laureau E, Vallee L et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. *J Pediatr* 2002; 141 (1):45-50.
223. Jennett B. The vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(4):355-357.
224. Schmidt P, Dettmeyer R, Madea B. Withdrawal of artificial nutrition in the persistent vegetative state: a continuous controversy. *Forensic Sci Int* 2000; 113(1-3):505-509.
225. Tolle P. The care of adults in persistent vegetative state-a new challenge to nursing science?. *Pflege* 2000; 13(6):367-371.
226. Wilson BA, Gracey F, Bainbridge K. Cognitive recovery from "persistent vegetative state": psychological and personal perspectives. *Brain Inj* 2001; 15(12): 1083-1092.
227. Server A, Dullerud R, Haakonsen M, Nakstad PH, Johnsen UL, Magnaes B. Post-traumatic cerebral infarction. Neuroimaging findings, etiology and outcome. *Acta Radiol* 2001; 42(3):254-260.
228. Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124(Pt 7):1263-1289.
229. Parets J, Machado C (eds). Aspectos Legales y Éticos en el Diagnóstico de la Muerte Encefálica. Ciudad de La Habana. Editorial de Ciencias Médicas, 1992.
230. Bernat JL. Ethical issues in neurology. En: Joynt RJ (ed): *Clinical Neurology*. Philadelphia: Lippincott. 1991 ;pp: 1-105.
231. Bogen JE. Some neurophysiologic aspects of consciousness. *Semin Neurol* 1997; 17(2):95-103.
232. John ER. The neurophysics of consciousness. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 39(1):1-28.
233. Lloyd D. Functional MRI and the study of human consciousness. *J Cogn Neurosci* 2002; 14(6):818-831.
234. Hameroff S, Nip A, Porter M, Tuszynski J. Conduction pathways in microtubules, biological quantum computation, and consciousness. *Biosystems* 2002; 64(1-3):149-168.
235. Hobson JA, Pace S. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(9):679-693.
236. Bundzen PV, Korotkov KG, Unestahl LE. Altered states of consciousness: review of experimental data obtained with a

- multiple techniques approach J Altern Complement Med 2002; 8(2): 153-165.
237. Feinberg TE. The irreducible perspectives of consciousness. *Semin Neurol* 1997; 17(2):85-93.
 238. Parnia S, Fenwick P. Near death experiences in cardiac arrest: visions of a dying brain or visions of a new science of consciousness. *Resuscitation* 2002; 52(1):5-11.
 239. Llinas RR, Ribary U. Temporal conjunction in thalamocortical transactions. *Adv Neurol* 1998; 77:95-102.
 240. Plum F, Schiff N, Ribary U, Llinas R. Coordinated expression in chronically unconscious persons. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 353(1377): 1929-1933.
 241. Girault V. Is there biological support for consciousness?. *Presse Med* 2002; 31 (22):1013-1014
 242. Spittler JF. Disorders of consciousness: the basis for ethical assessment. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67(1):37-47.
 243. Tassi P, Muzet A. Defining the states of consciousness. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25(2): 175-191.
 244. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3):349-353.
 245. McCrory PR, Berkovic SF. Concussion: The history of clinical and pathophysiological concepts and misconceptions. *Neurology* 2001; 57(12):2283-2289.
 246. Walker AE, Diamond EL, Moseley J. The neuropathological findings in irreversible coma. A critique of the "respirator". *J Neuropathol Exp Neurol* 1975; 34(4):295-323.
 247. An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. *JAMA* 1977; 237(10):982-986.
 248. Korein J. Ontogenesis of the fetal nervous system: the onset of brain life. *Transplant Proc* 1990; 22(3):982-983.
 249. Korein J. The diagnosis of brain death. *Semin Neurol* 1984; 4(1):52-72.
 250. Korein J. Neurology and cerebral death - definitions and differential diagnosis. *Trans Am Neurol Assoc* 1975; 100:210-212.
 251. Braunstein P, Kricheff I, Korein J, Corey K. Cerebral death: a rapid and reliable diagnostic adjunct using radioisotopes. *J Nucl Med* 1973; 14(2): 122-124.
 252. Korein J. Towards a general theory of living systems. In: Masturzo A, Giannino F, and Fligli A, Series Editors. The 3rd International Conference on Cybernetic Medicine. Naples, Italy, 1966; pp: 232- 248.
 253. Depew DJ, Weber BH (eds). *Darwinism Evolving: Systems Dynamics and the Genealogy of Natural Selection*. Cambridge, Mass, The MIT Press 1995; pp:429-495.
 254. Crevecoeur GU. A system approach modeling of the three-stage non-linear kinetics in biological ageing. *Mech Ageing Dev* 2001; 122(3):271-290.

255. Yao T. Bioinformatics for the genomic sciences and towards systems biology. Japanese activities in the post-genome era. *Prog Biophys Mol Biol* 2002; 80(1-2):23.
256. Pogun S. Are attractors 'strange', or is life more complicated than the simple laws of physics? *Biosystems* 63(1 -3): 101-114.
257. Toussaint O, Remade J, Dierick JF, Pascal T, Fripiat C, Royer V et al. Approach of evolutionary theories of ageing, stress, senescence-like phenotypes, calorie restriction and hormesis from the view point of far-from-equilibrium thermodynamics. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(8):937-946.
258. Kaplan FIS, Robson AJ. The emergence of humans: the coevolution of intelligence and longevity with intergenerational transfers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(15): 10221-10226.
259. Pallis C. ABC of brain stem death. Pitfalls and safeguards. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6356):1720-1722
260. Pallis C. ABC of brain stem death. Diagnosis of brain stem death—II. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6355):1641-1644.
261. Rogowski M, Michalska BI. The importance of brain stem evoked potentials in the diagnosis of neurosurgical patients. *Neurol Neurochir Pol* 2001 ;35(4):667-679.
262. Wedekind C, Flesselmann V, Klug N. Comparison of MRI and electrophysiological studies for detecting brainstem lesions in traumatic brain injury. *Muscle Nerve* 2002; 26(2):270-273.
263. Lin CJ, Yang CH, Yang CM, Chang KP. Abnormal electroretinogram and abnormal electrooculogram after lightning- induced ocular injury. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(4):578-579.
264. Kojder I, Garell S, Weodarczyk E, Sagan L, Jezewski D, Slosarek J. Brain stem auditory evoked potentials in brain death state. *Neurol Neurochir Pol* 1998;32(1): 103-109.
265. Kumada K, Fukuda A, Yamane K, Horiuchi I, Kohama A, Hirano K et al. Diffusion-weighted imaging of brain death: study of apparent diffusion coefficient. *No To Shinkei* 2001; 53(11): 1027-1031.
266. Ruiz L, Martinez d, Serrano A, Casado F. Brain death and evoked potentials in pediatric patients. *Crit Care Med* 1999; 27(2):412- 416.
267. Wedekind C, Hesselmann V, Klug N. Comparison of MRI and electrophysiological studies for detecting brainstem lesions in traumatic brain injury. *Muscle Nerve* 2002; 26(2):270-273.
268. Sonoo M, Tsai S, Aoki M, Nakatani T, Hatanaka Y, Mochizuki A et al. N18 in median somatosensory evoked potentials: a new indicator of medullary function useful for the diagnosis of brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(3):374-378.
269. Starr, A. Auditory brainstem responses in brain death. *Brain*, 1976, 99:543-554.
270. Zwarts MJ, Kornips FH, Vogels OM. Clinical brainstem death with preserved electroencephalographic activity and visual evoked response. *Arch Neurol* 2001; 58(6): 1010.

271. Vitte E, Tankere F, Bernat I, Zouaoui A, Lamas G, Soudant J. Midbrain deafness with normal brainstem auditory evoked potentials. *Neurology* 2002; 58(6):970-973.
272. Terakawa H, Abe K, Nakamura M, Okazaki T, Obashi J, Yanagihara T. Ipsilateral hemiparesis after putaminal hemorrhage due to uncrossed pyramidal tract. *Neurology* 2000; 54(9): 1801- 1805.
273. Rohde V, Irle S, Hassler WE. Prediction of the post-comatose motor function by motor evoked potentials obtained in the acute phase of traumatic and non-traumatic coma. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141(8):841-848
274. Roncucci P, Lepori P, Mok MS, Bayat A, Logi F, Marino A. Nasopharyngeal electrode recording of somatosensory evoked potentials as an indicator in brain death. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27(1):20-25.
275. Flannery AM. Brain death and evoked potentials in pediatric patients. *Crit Care Med* 1999; 27(2):264-265.
276. Chistyakov AV, Hafner H, Soustiel JF, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Dissociation of somatosensory and motor evoked potentials in non-comatose patients after head injury. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(6): 1080-1089.
277. Guérit JM. Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit. *Neurophysiol Clin* 1999; 29(4):301-317.
278. Ulas UH, Odabasi Z, Ozdag F, Eroglu E, Vural O. Median nerve somatosensory evoked potentials: recording with cephalic and noncephalic references. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39(8):473-477.
279. Ruiz G, Gonzalez A, Collado C, Rueda F, Sosa d. Brain death in children: clinical, neurophysiological and radioisotopic angiography findings in 125 patients. *Childs Nerv Syst* 2000; 16(1):40-45.
280. Takase M. Brain death judgement and clinical examinations. *Rinsho Byori* 2000; 48(1):25-30.
281. Antkowiak B, Kirschfeld K. [Neural mechanisms of anesthesia], *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35(12):731-743.
282. Guérit JM. The usefulness of EEG, exogenous evoked potentials, and cognitive evoked potentials in the acute stage of post-anoxic and post-traumatic coma. *Acta Neurol Belg* 2000; 100(4):229-236.
283. Sonoo M, Mochizuki A, Fukuda H, Oosawa Y, Iwata M, Hatanaka Y et al. Lower cervical origin of the P13-like potential in median SSEPS. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(2):185-190.
284. Ushio M, Kaga K, Sakata H, Ogawa Y, Makiyama Y, Nishimoto H. Auditory brainstem response and temporal bone pathology findings in a brain-dead infant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58(3):249-253.

285. Chen ST. Electroencephalography and brainstem auditory evoked potential in brain death. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88(1):70- 73.
286. Ferbert A, Buchner H, Bruckmann FI. Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in pontine haemorrhage. Correlations with clinical and CT findings. *Brain* 1990; 113 (Pt 1):49-63.
287. Krieger D, Jauss M, Schwarz S, Flacke W. Serial somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in monitoring of acute supratentorial mass lesions. *Crit Care Med* 1995; 23(6): 1123- 1131.
288. Litscher G, Schwarz G, Pfurtscheller G, Kleinert R, List WF Acoustic evoked brainstem potentials-patterns of stimulus artefacts in irreversible coma EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1992; 23(2):82-87.
289. Shiogai T. Evaluation of electrophysiological neuromonitoring in the diagnosis of brain death: Part I. Brainstem auditory evoked potentials. *No To Shinkei* 1989; 41(1):73-83.
290. Steinhart CM, Weiss IP. Use of brainstem auditory evoked potentials in pediatric brain death. *Crit Care Med* 1985; 13(7):560- 562.
291. Balogh A, Wedekind C, Klug N. Does wave VI of BAEP pertain to the prognosis of coma? *Neurophysiol Clin* 2001; 31 (6):406-411.
292. Chaparro H. Neurophysiological diagnosis of the patient in coma. *Rev Neurol* 2001 ;32(6):542-545.
293. Wildberger H, Junghardt A. Local visual field defects correlate with the multifocal electroretinogram (mfERG) in retinal vascular branch occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219(4):254- 258.
294. Block F, Schwarz M. The b-wave of the electroretinogram as an index of retinal ischemia. *Gen Pharmacol* 1998; 30(3):281-287.
295. Barnett NL, Pow DV, Bull ND. Differential perturbation of neuronal and glial glutamate transport systems in retinal ischaemia *Neurochem Int* 2001; 39(4):291-299.
296. Ettaiche M, Heurteaux C, Blondeau N, Borsotto M, Tinel N, Lazdunski M. ATP-sensitive potassium channels (K(ATP)) in retina: a key role for delayed ischemic tolerance. *Brain Res* 2001; 890(1): 118-129.
297. Wilkus RJ, Chatrian GE, Lettich E. The electroretinogram during terminal anoxia in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31(6):537-546.
298. Bowers F, Valter K, Chan S, Walsh N, Maslim J, Stone J. Effects of oxygen and bFGF on the vulnerability of photoreceptors to light damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(3):804-815.
299. Jorgensen EO, Trojaborg W. "Visual evoked potentials" and diagnosis of cortical death. *Nord Med* 1971; 86(36):1054-1055.
300. Trojaborg W, Jorgensen EO. Evoked cortical potentials in patients with "isoelectric" EEGs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35(3):301-309.

301. Valeriani M, Restuccia D, Di L, Le P, Barba C, Tonali P. The scalp to earlobe montage as standard in routine SEP recording. Comparison with the non-cephalic reference in patients with lesions of the upper cervical cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108(4):414-421.
302. Tanosaki M, Ozaki I, Shimamura H, Baba M, Matsunaga M. Effects of aging on central conduction in somatosensory evoked potentials: evaluation of onset versus peak methods. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(12):2094-2103.
303. Boor R, Goebel B, Taylor MJ. Subcortical somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation in children. *Europ J Paediatr Neurol* 1998; 2(3):137-143.
304. Fujimoto H, Kaneko K, Taguchi T, Ofuji A, Yonemura FI, Kawai S. Differential recording of upper and lower cervical N13 responses and their contribution to scalp recorded responses in median nerve somatosensory evoked potentials. *J Neurol Sci* 2001; 187(1-2):17-26.
305. Goldie WD, Chiappa KH, Young RR, Brooks EB. Brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked responses in brain death. *Neurology* 1981; 31(3):248-256.
306. Sonoo M, Hagiwara H, Motoyoshi Y, Shimizu T. Preserved widespread N18 and progressive loss of P13/14 of median nerve SEPs in a patient with unilateral medial medullary syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100(6):488-492.
307. Facco E, Casartelli L, Munari M, Toffoletto F, Barató F, Giron GP. Short latency evoked potentials: new criteria for brain death? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(4):351-353.
308. Dennis GC, Dehkordi O, Millis RM, Said B, Baganz MD. Somatosensory evoked potential, neurological examination and magnetic resonance imaging for assessment of cervical spinal cord decompression. *Life Sci* 2000; 66(5):389-397.
309. Gerber J, Meinck HM. The effect of changing stimulus intensities on median nerve somatosensory-evoked potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40(8):477-482.
310. Coutin P, Díaz G, Nodarse A, Machado C. Potenciales evocados sensoriales subcorticales. *Rev Cub Invest Biomed* 1987;6(1):41 - 54.
311. Machado, C.; Wagner, A.; Coutin, P.; Díaz, G.; Cantón, M.; Hernández, O. Roman, J. M. y Miranda, J. Potenciales Evocados Somatosensoriales de corta latencia. II- Tiempo de Conducción Central. *Rev. 'Hosp. Psiquiátrico de La Habana*, 1988, pp:211-221.
312. Fumero M, Menéndez A, Gálvez J, Rojas LA, Zarrabeitia L, Barroso E et al. Fistula carótido cavernosa, directa e indirecta Tratamiento endovascular. *Revista Mexicana de Radiología* 1992;6(S2):109-115.
313. Machado C y Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte. Resolución para la determinación y

- certificación de la muerte en Cuba. Rev Neurol 2000 (En imprenta);
314. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Resolución No. 90 de Salud Pública. Edición Ordinaria del 21 de Septiembre del 2001 Ciudad de La Habana: Ministerio de Justicia. 2001.
 315. Bernat JL Ethical and legal aspects of the emergency management of brain death and organ retrieval. Emerg Med Clin North Am 1987; 5(4):661-676.
 316. Brant J. Legal issues involving bone marrow transplants to minors. Am J Pediatr Hematol Oncol 2000;6(1):89-91.
 317. Sundmacher R, Reinhard T. Meeting the demand for quality and safety checked corneal transplants. The role of corneal banks and health care organizations in Germany], Ophthalmologe 2001; 98(3):277-284.
 318. Agnes S. Italian patients who received transplants from foreign countries. Ann 1st Super Sanita 2000; 36(2):209-217.
 319. Escudero D, Otero J. Clinical and legal progress in the diagnosis of brain death during the transplantation decade in Spain Nefrologia 2001; 21 Suppl 4:30-40.
 320. Wilkinson S. Commodification arguments for the legal prohibition of organ sale. Health Care Anal 2000; 8(2):189-201.
 321. Fasting U, Christensen J, Glending S. Children sold for transplants: medical and legal aspects. Amnesty International- Danish Working Group for Children. Nurs Ethics 1998; 5(6):518- 526.
 322. Cohen CB. Public policy and the sale of human organs. Kennedy Inst Ethics J 2002; 12(1):47-64
 323. Cheyette C. Organ harvests from the legally incompetent: an argument against compelled altruism. Boston Coll Law Rev 2000; 41(2):465-515.
 324. Platt J, DiSesa V, Gail D, Massicot F. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Heart and Lung Xenotransplantation Working Group. Circulation 2002; 106(9): 1043-1047.
 325. DuBois JM. Ethical assessments of brain death and organ procurement policies: a survey of transplant personnel in the United States. J Transpl Coord 1999; 9(4):210-218.
 326. Nadesan K. The importance of the medico-legal autopsy. Malays J Pathol 1997; 19(2): 105-109.
 327. McConnell JR. The ambiguity about death in Japan: an ethical implication for organ procurement. J Med Ethics 1999; 25(4):322- 324.
 328. Watts J. Brain-death guidelines revised in Japan. Lancet North Am Ed 1999; 354(9183): 1011
 329. Schmeling A, Correns A, Staffa G, Geserick G. Changes in the phenotype of polymorphic plasma proteins after liver transplantation - new data and medico-legal consequences. Int J Legal Med 1999; 112(6):364-367.

330. DuBois J. Non-heart-beating organ donation: a defense of the required determination of death. *J Law Med Ethics* 1999;27(2):126-136.
331. Barolin GS. Organ transplantation: humanitarian-legal-ethical. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148(3):37-39.
332. Gaceta Oficial de la República de Cuba Ley No. 59 del 16 de Julio de 1987 (Código Civil). Ciudad de La Habana: Editorial del Ministerio de Justicia. Edición Extraordinaria No. 9, 16-7-1987; p 39-81.
333. Alaya-Cabrero JC, Etxeberria-Gabilondo F, Herránz-Ayesa JC. El problema de la rigidez cadavérica en la obtención de necrorreseñas; propuesta de actuación. *Rev Esp Med* 1997;XXI:78-79.
334. al A, Anderson RA, Worster DM, Land DV. Factors influencing the precision of estimating the postmortem interval using the tripleexponential formulae (TEF). Part II. A study of the effect of body temperature at the moment of death on the postmortem brain, liver and rectal cooling in 117 forensic cases. *Forensic Sci Int* 2002; 125(2-3):231-236.
335. Strauch H, Wirth I, Taymoorian U, Geserick G. Kicking to death - forensic and criminological aspects. *Forensic Sci Int* 2001; 123(2- 3): 165-171.
336. de I, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int* 2001; 119(2):149-154.
337. Querido D, Phillips MR. Estimation of postmortem interval. Temperature-correction of extracellular abdominal impedance during the first 21 days of death. *Forensic Sci Int* 2001; 116(2- 3): 133-138.
338. Iannaccone S, Grochova Z, Bobrov N, Longauer F, Szabo M. [Death in an unusual body position], *Soud Lek* 2001; 46(4):58-61.
339. Eshel GM, Safar P, Stezoski W. The role of the gut in the pathogenesis of death due to hyperthermia. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22(1):100-104.
340. Ohtani S, Utsunomiya J, Minoshima T, Yamamoto K. Tooth-based age estimation of an adipocerated cadaver using the amino acid racemization method. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1994; 48(4):279- 281.
341. Marchenko MI. Medicolegal relevance of cadaver entomofauna for the determination of the time of death. *Forensic Sci Int* 2001; 120(1-2):89-109.
342. Lau G. Did he drown or was he murdered? *Med Sci Law* 2002; 42(2):172-180.
343. deJong JL, Adams T. Entrapment in small, enclosed spaces: a case report and points to consider regarding the mechanism of death. *J Forensic Sci* 2001; 46(3):708-713.
344. Nelson EL. Estimation of short-term postmortem interval utilizing core body temperature: a new algorithm. *Forensic Sci Int* 2000; 109(1):31 -38.

345. Henssge C, Althaus L, Bolt J, Freisleder A, Haffner HT, Henssge CA et al. Experiences with a compound method for estimating the time since death. I. Rectal temperature nomogram for time since death. *Int J Legal Med* 2000; 113(6):303-319.
346. Marchenko M. Medicolegal relevance of cadaver entomofauna for the determination of the time of death. *Forensic Sci Int* 2001; 120(1-2):89-109.
347. Woo SL, Kanamori A, Zeminski J, Yagi M, Papageorgiou C, Fu FH. The effectiveness of reconstruction of the anterior cruciate ligament with hamstrings and patellar tendon . A cadaveric study comparing anterior tibial and rotational loads. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(6):907-914.
348. Yan F, McNally R, Kontanis EJ, Sadik OA. Preliminary quantitative investigation of postmortem adipocere formation. *J Forensic Sci* 2001; 46(3):609-614.
349. Campobasso CP, Introna F. The forensic entomologist in the context of the forensic pathologist's role. *Forensic Sci Int* 2001; 120(1-2):132-139.
350. Campobasso CP, Di V, Introna F. Factors affecting decomposition and Diptera colonization. *Forensic Sci Int* 2001; 120(1-2):18-27.
351. al A. A study of the shape of the post-mortem cooling curve in 117 forensic cases. *Forensic Sci Int* 2002; 125(2-3):237-244.
352. al A, Anderson RA, Worster DM, Land DV. Multiple-probe thermography for estimating the postmortem interval: II. Practical versions of the Triple-Exponential Formulae (TEF) for estimating the time of death in the field. *J Forensic Sci* 2001; 46(2):323-327.
353. Rainio J, Lalu K, Penttilä A. Independent forensic autopsies in an armed conflict: investigation of the victims from Racak, Kosovo *Forensic Sci Int* 2001; 116(2-3): 171-185.
354. Sawaguchi A, Sawaguchi T, Fujita T, Matoba R, Stumer W. Research for improving the autopsy rate for infant death-medical economic assessment of the forensic autopsy system in Japan. *Forensic Sci Int* 2002; 130 Suppl:91.
355. Ruttly GN, Duerden RM, Carter N, Clark JC. Are coroners' necropsies necessary? A prospective study examining whether a "view and grant" system of death certification could be introduced into England and Wales. *J Clin Pathol* 2001; 54(4):279-284.

ANEXOS

Publication # 1

Machado C. Is the concept of brain death secure? En: Adam Zeman y Linda Emanuel, eds. Ethical Dilemmas in Neurology Londres: W B Saunders Company, 2002; Vol 36, pp:193-212.

Is The Concept of Brain Death Secure?

Calixto Machado, MD, PhD

ABSTRACT

Any full account of death should include three distinct elements: a definition of death, its anatomical substratum, and the tests required to diagnose death as defined. The - three main brain-oriented formulations of death are the 'whole brain', the 'brainstem' and the 'higher brain' standards. I will outline and criticize these accounts, proposing a new standard of human death, based on the physiological mechanisms of consciousness generation. Consciousness has two physiological components: arousal and awareness. As brainstem- diencephalic and cortical structures interact to generate consciousness, any rigid distinction between their functions, in terms of arousal and awareness, would be misleading. Substantial interconnections among the brainstem, subcortical structures and the neocortex serve both components of human consciousness. Therefore, consciousness generation is based on anatomy and physiology throughout the brain. None of the three current brain-oriented formulations is wholly satisfactory. I propose a standard of human death which identifies consciousness as the key human attribute: it is both the source of human individuality and integrates a wide range of bodily functions.

INTRODUCTION

Since ancient times, man has pondered the mystery of his own death. In discovering the meaning of his death, he hoped to find the explanation of his life (Machado, 1997, pp. V-VI). In the earliest records, life was held to continue as long as an individual breathed. It was later thought that respiration was a means of maintaining the heart that circulated the blood. Life was then attributed to cardio-respiratory action. But, in the middle of this century, physicians became aware that the brain required much more energy than other organs. If the brain's needs were not met it would cease to function, while other parts of the body could remain viable and even regain their activity provided that respiration and circulation were maintained by artificial substitution in intensive care units (Walker, 1981; Pernick, 1988; Machado et al, 1997, pp 75-80). This was documented by French neurologists and neurophysiologists at the end of the 1950s (Mollaret and Goulon, 1959; Wertheimer et al, 1959). The result would be a dead brain in a viable body. Is such a 'preparation' alive or dead? (Walker, 1981).

The end of the 1960s was also prominent for further advances in this area. The Ad Hoc Committee of Harvard Medical School proposed, for the first time, a new criterion of death on neurological grounds (Beecher, 1968). Harvard's report appeared some months after Christian Barnard's first transplantation of a human heart in December of 1967. The year of 1981 was highlighted by the report of the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioural Research to define death (Guidelines, 1981; President's Commission, The 1980s and the 1990s have been characterized by multidisciplinary debates. There are still world-wide controversies over the neurological definition of death: should it require death of the whole brain, the brainstem or the neocortex? There is also disagreement about how to diagnose brain death, whether by clinical means alone, or with the help of ancillary tests (Machado et al., 1997, pp. 75-80.). Moreover, a group of scholars who were strong defenders of a brain-based standard of death are now favouring a circulatory respiratory view (Shewmon, 1997; Truog, 1997; Shewmon, 1998a).

Any full account of death should include three distinct elements: the definition of death, the criterion (anatomical substratum) of brain death, and the

tests to prove that the criterion has been satisfied (Bernat, 1981, 1984; Bartlett and Youngner, 1988; Bernat, 1991, 1992a, b; Halevy and Brody, 1993; Bernat, 1998). Undoubtedly, the term 'criterion' for referring to the anatomical substratum introduces confusion in this discussion, because protocols of tests (clinical and instrumental) for brain diagnosis are called 'diagnostic criteria' or 'sets of diagnostic criteria'. Therefore, I will use the term 'anatomical substratum' instead of criterion.

Three main brain-oriented formulations of death have been described historically: whole brain, brainstem and higher brain standards (Machado 1994, 1997, pp. V-VI, 57-66).

The whole brain criterion refers to the irreversible cessation of all intracranial structure functions (Beecher, 1968; Korein, 1977; Walker, 1977; Molinari, 1980; Bernat, 1981; Guidelines, 1981; President's Commission, 1981; Bernat, 1984, 1991, 1999). Until recently, proponents of the whole brain standard had not provided a conceptual background to support specific anatomical substratum and tests (Beecher, 1968; Walker, 1977; Molinari, 1980; Walker, 1981). Moreover, this view has not specified the critical number and location of neurons which subserve the essential brain activities that integrate the functioning of the organism (Deliyannakis et al., 1975; Ashwal and Schneider, 1979; Ferbert et al., 1986; Fiser et al., 19??; Flowlett et al., 1989; Truog, 1997).

The brainstem standard was adopted in several Commonwealth countries (Conference of Royal Colleges, 1976 1979; Jennett, 1981; Jennett and Flessett. This view has been powerfully articulated by Christopher Pallis (Pallis and Maggillivray, 1980; Pallis, 1983; Pallis and Prior, 1983; Pallis, 1989; Pallis, 1990). Pallis emphasized that the capacity for consciousness and respiration are two hallmarks of life of the human being, and that brainstem death predicts an inescapable asystole (Pallis, 1990). However, a physiopathological review of consciousness generation will provide a basis for not accepting Pallis' definition of death (Machado, 1994, 1997, pp. 57-66). Moreover, recent clinical cases have shown that brain death does not always predict an 'inevitable asystole within a short while' (Shewmon, 1997, 1998a).

The higher brain formulation springs largely from consideration of the persistent vegetative state (PVS), and has been mainly defended by philosophers (Machado, 1994). The higher brain theorists have defined human death as the 'the loss of consciousness' (definition), related to the irreversible destruction of the neocortex (anatomical substratum) (Green and Wikler, 1980; Veatch, 1972, 1977; Bartlett and Younger, 1988; Veatch, 1989; Cranford and Smith, 1990; Truog and Flacker, 1992).

I will demonstrate that consciousness does not bear a simple one-to-one relationship with higher or lower brain structures and that, consequently, the higher brain view is wrong, because the definition (consciousness) does not harmonize with the anatomical substratum (neocortex).

In this chapter, I will discuss key aspects of the three brain-oriented formulations, and will propose a new standard of human death, based on the physiopathological mechanisms of consciousness generation (Machado, 1994, 1997, pp. 57-66).

MECHANISMS OF CONSCIOUSNESS GENERATION

Plum and Posner (1980) proposed that consciousness is 'the state of awareness of self and the environment'. According to these authors, consciousness has two physiological components: arousal and awareness. Arousal is also known as capacity for consciousness (Pallis and Maggillivray, 1980; Pallis, 1983; Pallis and Prior, 1983; Pallis, 1989, 1990). It describes the group of behavioural changes that occurs when a person awakens from sleep or transits to a state of alertness (Moruzzi and Magoun, 1949; Plum and Posner, 1980; Plum, 1991; Kinney and Samuels, 1994; Multi-Society Task Force, 1994; Machado, 1994; Steriade 1996). The most easily recognized of these changes is eye opening (Plum and Posner, 1980; Kurney and Samuels, 1994; Machado, 1997, pp. 57-66). These changes are particularly dependent upon the function of upper brainstem, thalamus and posterior hypothalamus, through a neuronal network known as the ascending reticular activating system (ARAS) (Moruzzi and Magoun, 1949). Awareness, also known as content of consciousness, denotes the sum of cognitive and affective mental functions and provides the knowledge of one's existence, and the conscious perception

of the internal and external worlds (Plum and Posner, 1980; Machado, 1997, pp. 57-66). In summary, a human being's state of consciousness reflects his or her level of arousal, which depends on subcortical arousal-energizing systems and the sum of the cognitive, affective, and other higher brain functions (Plum and Posner, 1980; Machado, 1997, pp. 57-66). Therefore, I will use the term 'arousal' when referring to those subcortical arousal-energizing systems, and 'awareness' to denote the sum of those complex brain functions related to limbic and cerebrum levels (Machado, 1997, pp. 57-66).

Unfortunately, there are some misunderstandings when the term consciousness is used. Most authors (Veatch, 1977; Bartlett and Youngner, 1988; Truog and Flacker, 1992) mention consciousness without considering its two components, originally described by Plum and Posner (1980). For example, defenders of the higher brain theory usually describe patients in the persistent vegetative state (PVS) as having 'irreversible loss of consciousness' or being 'permanently unconscious', but in these cases arousal is preserved while awareness is apparently lost (Veatch, 1972, 1977; Green and Wikler, 1980; Bartlett and Younger, 1988; Veatch, 1989; Cranford and Smith, 1990; Truog and Flacker, 1992). Moreover, some authors mention the higher brain criterion as 'the irreversible loss of the capacity for consciousness', but they are really referring to awareness (Truog and Flacker, 1992). Considering that the use of the term 'capacity for consciousness' (Pallis and Maggillivary, 1980; Pallis and Prior, 1983; Pallis, 1989, 1990a) could be confusing, I will identify this function with the original term i.e. arousal; I will use awareness as a synonym for content of consciousness (Machado, 1994, 1997, pp. 57-66).

It has been argued that brainstem-diencephalic and cortical structures interact to generate consciousness, so any rigid distinction between their functions, in terms of arousal and awareness, would be misleading (Plum, 1991; Kinney and Samuels, 1994; Multi-Society Task Force, 1994; Machado, 1997, pp. 75-80). For instance, bilateral thalamic infarcts are commonly accompanied by mental impairment, such as dementia and amnesia (Guberman and Stuss, 1983). Thus, we cannot simply differentiate and locate arousal as a function of the ARAS, and awareness as a function of the cerebral cortex. Substantial interconnections among the brainstem, subcortical

structures and the neocortex, are essential for subserving and integrating both components of human consciousness (Machado, 1994. 1997 pp. 75-80).

BRAIN ORIENTED STANDARDS OF DEATH

To introduce the discussion about the three main standards of death on neurological grounds, I will present some representative clinical cases.

THE WOLE BRAIN STANDARD

Case A

The patient (JA) was 36 years old. He suffered an accident when driving his motorcycle. On arrival at the emergency room, he was deeply comatose with wide pupils, absent eye movements, and absent brainstem reflexes. He was in respiratory arrest, but had preserved cardiac function. He was immediately intubated for ventilatory assistance. Repeat computer tomography scan (CT) showed acute hydrocephalus, and an electroencephalogram (EEG) taken during this phase did not reveal any electrical activity. A second EEG was done, applying a higher sensitivity of 2 (µV per division, and delta activity was undoubtedly recorded during 5 days. Afterwards, the EEG remained isoelectric for the rest of his clinical evolution (10 days). A test battery of multimodality evoked potentials (MEP) and electroretinography (ERG) were applied to this patient. Brainstem auditory evoked potentials showed bilateral preservation of wave I. Short latency somatosensory evoked responses consisted in the absence of the lemniscal and cortical components and preservation of the brachial plexus and spinal waves. A normal electroretinogram was recorded; meanwhile visual evoked responses were absent. He did not suffer from diabetes insipidus, and several tests showed persistence of hypothalamic neuroendocrine functions. Is this patient alive or dead?

BRAINSTEM CRITERION

James Bernat and his collaborators have presented the most complete defence of this standard (Bernat, 1981; Bernat et al., 1981; Bernat et al., 1982; Bernat, 1984; Bernat et al.,

Definition

The permanent cessation of the functioning of the organism as a whole

Early whole brain defenders (Beecher, 1968; Walker, 1977; Molinari, 1980; Walker, 1981) had not provided a conceptual framework to support this criterion until Bernat and his collaborators fully elaborated this formulation. These authors defined death as 'the permanent cessation of the functioning of the organism as a whole'. By 'organism as a whole' they were not referring to the 'whole organism', as a sum of its parts, 'but rather to that characteristic that makes the living organism greater than the sum of its parts'. Furthermore, Bernat (1990) illustrated his conception of integration as follows: 'functions of the organism as a whole include respiration, temperature control, fluid and electrolyte homeostasis, consciousness, food-seeking behaviour, sexual behaviour, neuroendocrine regulation, and autonomic control'. Bernat et al. postulated that the 'organism as a whole could be still functioning, despite destruction of some subsystems.

Anatomical substratum

The permanent cessation of the functioning of the entire brain

The anatomical substratum of this view refers to the irreversible cessation of all intracranial structure functions.

Tests

Bernat (1991) proposed two sets of tests: the permanent absence of breathing and heartbeat, and brain cessation tests. The cardiorespiratory tests are used to show the permanent loss of all brain functions, because a sustained arrest of circulation or respiration will produce ischemia, anoxia and subsequent necrosis of the brain. The cardiorespiratory tests are applied 'in all cases except when death needs to be declared in a patient with heartbeat on a ventilator'. Hence, 'brain death test are necessary only for patients being mechanically ventilated'. These sets of criteria included a group of

preconditions and a battery of tests and clinical procedures performed at the bedside. Periods of observation are required to carry out a second examination, in order to demonstrate the permanent absence of brain functions.

Critique

Case A illustrates the difficulties in applying this definition of neurological death. Several authors have described patients as 'whole-brain dead' and yet expressed surprise when they find that the EEG is retained. The persistence of EEG activity is indeed incompatible with the diagnosis of 'whole brain death' (Deliyannakis et al, 1975; Ashwal and Schneider 1979). The persistence of hypothalamic neuroendocrine functions in otherwise 'whole brain-dead' patients is likewise difficult to reconcile with 'whole brain death' (Outwater and Rockoff, 1984; Fiser et al., 1987; Howlett et al., 1989; Hagl et al., 1997; Lugo et al., 1997).

These difficulties point to an underlying flaw in the 'whole-brain' account of death: it fails to specify the critical number and location of neurons required to subserve the essential activities of the hemispheres, diencephalon and brainstem, and thereby to execute the functions of the 'organism as a whole'.

THE BRAINSTEM STANDARD

Case B

FC was a 48 year-old male who suddenly lost consciousness while watching TV with his family. On arrival at the emergency room he was deeply comatose with pinpoint pupils, absent eye movements, and absent corneal- reflexes, but preserved gag, cough, and breathing. He was intubated initially for airway protection. By 12 hours after admission there was no spontaneous breathing, the pupils were 4 mm and non-reactive, and all brainstem reflexes were gone. Repeat CT showed a massive brainstem haemorrhage, complicated by acute hydrocephalus due to obliteration of the IVth ventricle; however intracranial pressure was only 15 mmHg. Blood flow (by radionuclide angiogram) appeared good in the cerebral hemispheres. EEG looked like a stage II sleep record (there were even some spindles), but did not react to external stimuli. A test battery conformed by multimodality evoked potentials (MEP) and electroretinography (ERG) was applied to this patient Brainstem auditory evoked potentials showed no response. Short latency somatosensory evoked responses consisted in the

absence of the lemniscal and cortical components and preservation of waves generated at the brachial plexus and spine. Electroretinography was normal and visual evoked potential showed preservation of cortical components. 48 hours after admission (36 hours after the initial finding of brainstem areflexia) an apnoea test showed no breathing. Brainstem reflexes remained absent Is this patient alive or dead?

BRAINSTEM CRITERION

Pallis (Pallis and Maggillivray, 1980; Pallis, 1983a; Pallis and Prior, 1983; Pallis, 1986, 1989, 1990a, b) proposed the following standard that I will separate according to the three main elements: definition, anatomical substratum and tests.

Definition

There is only one kind of human death: the Irreversible loss of the capacity for consciousness, combined with the irreversible loss of the capacity to breathe (and hence to sustain a spontaneous heart beat).

Anatomical substratum

The permanent cessation of the functioning of the brainstem

Pallis postulated that the capacity for consciousness and respiration are two hallmarks of life for human beings, and that brainstem death predicts an inescapable asystole (Pallis and Maggillivray, 1980; Pallis, 1983a; Pallis and Prior, 1983; Paths, 1989, 1990a). This author, (Paths, 1990a) emphasized that the ascending reticular formation, discovered by Moruzzi and Magoun (1949) gives rise to a generalized activation of the cortex, producing the necessary arousal to endow the functioning of the 'brain as a whole'. He considered that the physiological and anatomical mechanism to abolish the capacity for consciousness is the irreversible damage of the paramedial tegmental areas of the mesencephalon and rostral pons.

For many centuries, respiration was considered the crucial function that defined the frontiers between life and death (Walker, 1981; Machado, 1994, 1997, pp. V-VI). In several ancient cultures death was considered: 'the departure of the soul from the body', and hence the words that stand for 'soul' are in many idioms the same as those standing for 'breath' (Pallis, 1986, 1990a,b).

Pallis also documented that the 'loss of breath' or apnoea relies on irreversible damage of the lower brainstem, where 'crucial mechanisms concerned with breathing are located' (Pallis, 1990a, b).

This author presented a detailed review to answer the question: How long may cardiac action persist after a diagnosis of brain death? He emphasized that in most cases asystole occurred within days, and that time variations in somatic survival after brain death presumably reflect three main factors: (1) the time on the ventilator before the diagnosis of brain death was made; (2) the quality of life support administered; and (3) the age of the individual (Pallis, 1990a).

Tests

According to Pallis (1986, 1990a, b) 'brainstem death is a clinical concept', and therefore 'a dead brainstem' can be diagnosed at the bedside. The procedure is to diagnose an unconscious patient, with irreversible apnoea and irreversible loss of brainstem reflexes, provided that 'all reversible causes of brainstem dysfunction have been excluded'.

Critique

Pallis (1990a) includes in his definition 'the capacity for consciousness', or arousal, as has been previously discussed. Nonetheless, in any definition that incorporates consciousness as a main hallmark, both components should be included, because normal conscious behaviour demands widespread interconnections among the ARAS, subcortical structures, and the neocortex, i.e. an interaction of both components (Plum, 1991; Machado, 1997, pp 57-66).

Moreover, some authors using deep brain stimulation have found nonspecific cortical activation in PVS and comatose patients (Hassler et al., 1969; Sturm et al., 1979; Katayama et al., 1991; Cohadon and Richer, 1997). Thus, in cases fulfilling the brainstem criteria of brain death with primary brainstem lesions and spared cerebral hemispheres, as in Case B, stimulation of the nonspecific thalamic nuclei might produce some degree of arousal that could endow awareness. This would surely refute the diagnosis of brain death (Machado, 1997, pp. 57-66). In primary brainstem lesions a quasi-normal EEG could be recorded (Deliyannakis et al., 1975; Ashwal and Schneider, 1979; Pallis, 1983b; Rodin et al., 1985; Ferbert et al., 1986).

Some recent reports have shown that some brain-dead patients do not develop an inevitable asystole within hours or days (Fabro, 1982; Kuin et al., 1982; Parisi et al., 1982; Yoshiota et al., 1986; Kinoshita et al., 1990; Antonini et al., 1992). Shewmon (1998b) has recently presented a detailed review of prolonged survivals in about 156 brain-dead patients. This author compiled cases with survival of more than 'a few days, i.e. one week or more', from sources including personal experience, the medical literature and the news media. He described a striking case of a patient with perhaps the longest recorded somatic survival, who was diagnosed (well documented) as 'brain-dead' as brain-dead' 14 years ago.

Shewmon (1998b) argued that the patient's age at onset of brain death plays a crucial role in somatic survival: 'the younger the age, the greater the capacity for survival'. This author also documented other factors implicated in survival: (1) 'associated systemic injuries directly due to whatever caused me brain insult'; and (2) 'systemic pathology secondarily induced by the process of brain herniation'. Withdrawal of life support is a 'confounding factor', because it can lead to an underestimate of the survival potential in brain-dead cases. The quality of nursing care, an adequate homeostatic control, prevention and early treatment of infections, etc., are other factors related to prolonged somatic survival. Consequently, an 'inevitable asystole' cannot be a justification for accepting a brain-oriented formulation of death.

THE HIGHER BRAIN STANDARD

Case C

HC was a 58 year old female. She suffered a cardiorespiratory arrest due to a myocardial infarction. Reanimation manoeuvres took about 10 minutes. After complete recovery of normal cardiac activity, she remained deeply comatose and dependent on ventilatory assistance. In the acute phase, Babinski signs were present bilaterally and there was a transitory absence of papillary, corneal and spinal reflexes. Repeat CT scans showed acute hydrocephalus, and an EEG taken during this phase did not reveal any electrical activity. The EEG remained isoelectric for the rest of survival (10 years). Brainstem auditory evoked components were preserved (I to V), although cortical short latency somatosensory and visual evoked potentials were absent. Three weeks after admission, she began to open her eyes and recovered sleep cycles; circulatory parameters were stable. In the fourth week, she did not need ventilatory assistance, breathing spontaneously, and she maintained an adequate control of body temperature. Liquefied food was placed directly into the stomach through a gastrostomy. Because she was incapable of moving on her own, she needed a special nursing care to prevent the development of bedsores. During her clinical evolution and for her next 12 years she was unable to understand anything at all; she could not communicate, and did not show any cognitive function. Is this patient alive or dead?

HIGHER BRAIN CRITERION

Definition

The loss of that which is significant to the nature of humans

'Higher brain' advocates proposed defining death as 'the loss of that which is significant to the nature of man', (Mollaret and Goulon, 1959) and suggested that the irreversible loss of perception, sentience and cognition was necessary and sufficient for diagnosing death (Veatch, 1972, 1977, 1979; Green and Wikler, 1980; Puccetti, 1988; Wikler, 1988; Veatch, 1989; Cranford and Smith, 1990; Truog and Flacker, 1992; Wikler, 1997). Bartlett and Younger (1988) asserted their belief 'that only the higher brain functions, consciousness and cognition, define the life and death of a human being'.

Robert M. Veatch, pioneer of this standard of death, argued for including in the definition either 'capacity for consciousness or social interaction', and

emphasized the presence in human beings of 'the functions considered to be ultimately significant to human life': rationality, consciousness, personal identity, and social interaction (Veatch, 1989). This author proposed that death should be properly defined 'as the irreversible loss of embodied capacity for social interaction'. Other authors have also proposed as the definition 'the loss of personhood' (Green and Wikler, 1980; Cranford and Smith, 1990).

Criterion

The permanent cessation of the functioning of the neocortex **Tests**

No cognitive and affective functions

The defenders of this formulation sustained that the neocortex assumes a critical role to provide consciousness and cognition (Veatch, 1972; Bartlett and Younger, 1988; Puccetti, 1988; Veatch, 1989). They functionally classified the brain into the lower brain (brainstem) that essentially controls vegetative functions, and the higher brain (the cerebral hemispheres, particularly the neocortex) that commands consciousness and cognition. Veatch (1989) also referred to the 'higher brain locus', or used other terms such as 'cerebral', 'cortical', or 'neocortical'. This author stated that 'we could be quite conservative and hold that the entire brain must be destroyed in order to be sure that the capacity for consciousness and social interaction is lost'. Veatch clearly argued that elaborating a set of tests to measure the irreversible loss of the capacity for consciousness or social interaction is rather difficult.

Critique

As has been already discussed, arousal cannot simply be related to the function of the ARAS, and the content of consciousness related to the function of the cerebral cortex, because substantial interconnections among the

brainstem, subcortical structures and the neocortex are indispensable for both components of human consciousness (Plum and Posner, 1980; Plum, 1991; Machado, 1997, pp. 75-80. Hence, consciousness does not bear a simple one-to-one relationship with higher or lower brain structures, and the definition of consciousness does not correspond directly to the anatomical substratum (higher brain's anatomical locus). Unquestionably, the physical substratum for consciousness is based on anatomy and physiology throughout the brain. However the relationship is not simple (Machado, 1997, pp. 57-66).

Higher brain advocates have stressed that PVS cases are dead (Veatch, 1972, 1977, 1979; Green and Wikler, 1980; Bartlett and Younger, 1988; Puccetti, 1988; Wikler, 1988; Watch, 1989; Cranford and Smith, 1990; Truog and Hacker, 1992; Wikler, 1997). The main finding in PVS is the preservation of arousal with apparent loss of awareness (Machado, 1997, pp. 57-66). Kinney and Samuels (1994) emphasized that the PVS denotes a 'locked-out-syndrome', because the 'cerebral cortex is disconnected from the external world', explained by three main neuropathological patterns: widespread and bilateral lesions of the cerebral cortex, diffuse damage of intra- and subcortical connections in the white matter of the cerebral hemispheres and necrosis of the thalamus.

Can we deny the existence of internal awareness in PVS, because these patients apparently seem to be disconnected from the external world? The subjective dimension of awareness is philosophically impossible to test, but physiologically it seems conceivable that subjective awareness might continue. Karen Ann Quinlan's brain showed severe damage of the thalamus, with the cerebral hemispheres relatively spared (Kinney et al., 1994). We can ask ourselves if, in a case like this, other activating pathways, projecting to the cerebral cortex without relaying through the thalamus, could stimulate the cerebral cortex to provide internal awareness, even if physicians are unable to detect its manifestations.

Unexpected and well-documented recoveries of cognitive functions have been described in patients diagnosed by neurologists experienced and skilled in the diagnosis of this condition (Rosenberg et al., 1977; Steinbock, 1989; Childs et al., 1993; Cohen - Almagor, 1997; Giacino, 1997). Childs et al., (1993)

reported that 37% of 49 cases admitted to a special unit for rehabilitation were incorrectly diagnosed, according to the American Medical Association guidelines on PVS and the decision to withdraw support.

The use of deep brain stimulation showed that the cerebral hemispheres could mediate arousal, producing some wakefulness behaviour. This method has contributed to an undoubted recovery of awareness (recognition of their families and emotional expressions) in PVS patients, showing that there is striking evidence that subcortical structures are capable of mediating some form of awareness (Hassler et al., 1969; Sturm et al., 1979; Katayama et al., 1991; Cohadon and Richer, 1997).

Thus, in PVS cases it is impossible to deny a possible preservation of internal awareness. According to the neuropathological pattern, either subcortical structures could provide internal awareness, or some remaining activating pathways projecting to the cerebral cortex without relaying through the thalamus could stimulate the cerebral cortex (Machado, 1997, pp. 57-66). As consciousness is based on anatomy and physiology throughout the brain (Plum and Posner, 1980; Kinney and Samuels, 1994; Machado, 1997, pp. 57-66), it is impossible to classify a PVS case as dead. The brain is severely damaged, but not fully and irreversibly destroyed.

Moreover, it is necessary to consider the potential reversibility of awareness in the PVS, as has been reported by some authors using deep brain stimulation (Hassler et al., 1969; Sturm et al., 1979; Katayama et al., 1991; Cohadon and Richer, 1997). It is crucial to develop controlled multi centre studies to test and elaborate new protocols for sensory and pharmacological stimulation (Giacino, 1997). The possibility of brain function restoration in such patients, by current or as yet undeveloped techniques, is a challenge for the near future (Machado, 1994). Therefore, patient C is alive!

Thus, the main inconsistencies of the higher brain standard are:

1. The definition of death does not correspond directly to the anatomical substratum, because proponents confuse the basis for consciousness with the neocortex.
2. Proponents classify PVS cases as dead.

NEW STANDARD OF HUMAN DEATH

Definition

Irreversible loss of the consciousness which provides the key human attributes and the highest level of control in the hierarchy of integrating functions within the human organism.

Botkin and Post (1992) drew an interesting distinction between major and minor clusters of attributes related to life. For example, brain dead patients retain several attributes associated with life, such as skin colour, warm skin, heartbeat, kidney function, etc. Even subjects who are dead according to the cardiorespiratory standard will preserve vestiges of life attributes for several days: hair and nails still grow (Pernick, 1988).

Cranford (in Veatch, 1989) stated 'our major premise is that consciousness is the most critical moral, legal, and constitutional standard, not for human life itself, but for human personhood'. Hence, higher brain defenders stressed that consciousness provides the most significant attributes of human existence (Veatch, 1979; Green and Wikler, 1980; Puccetti, 1988; Wikler, 1988; Cranford and Smith, 1990; Wikler, 1997). Therefore, the best candidate for the critical 'major attribute' of human life is consciousness: that is to say, without consciousness life loses most or all of its value for us. Consequently, I completely agree with higher brain advocates when considering that consciousness renders the most significant human attributes. Hence it is judicious to affirm that any vestige of consciousness is incompatible with death.

Korein (1977, 1997) defended the notion of integration, applying thermodynamics and information theory to living systems. He documented that all living organisms may be classified as open systems that exchange energy and matter with their environment. This author maintained that any organism contains a critical system which 'supersedes all other subsidiary systems' or subsystems. Korein suggested that the 'critical system' of the human organism is the brain. According to his view, therefore, if the brain is irreversibly

destroyed, the critical system is abolished. Even if other subsystems are functioning spontaneously or supported by machines, the organism as an individual entity no longer exists.

The Swedish Committee on Defining Death (1985) also defended the notion of integration, defining death as: 'total and irreversible loss of all capacity for integrating and co-ordinating the functions of the body-physical and mental-into a functional unit'.

Shewmon (1985, 1992) had also been a defender of the central role of the brain 'in the coordination or performance of virtually all functions necessary for the unity of the post-embryonic human body, including internal homeostasis, adaptive interaction with the environment, and the intimate connection between mental and physiological states'. However, this author recently changed his (1997, 1998a, b), when stating that the brain is not the 'central integrating organ of the body'. He stated that 'clinical evidence of brain death is more attributable to multisystem damage and spinal shock than to destruction of the brain per se', and proposed to return to a 'circulatory respiratory' standard of death (Shewmon. 1997). However, this author accepted that the brain plays a role in integrating the functions of the intact organism. He used as an example the field of psychoneuroimmunology, emphasizing that 'the brain role is one of modulating, fine tuning, and enhancing an already established and well functioning immune system'. If we accept Shewmon's view (1997, 1998a, b), then a specific emotional state could influence the immune system, either diminishing or enhancing the immune response. We can ask ourselves: Can we consider this brain's effect over other systems, of 'modulating' or fine-tuning', 'the highest level of integration within the organism'?

Bernat (1991) affirmed that the brain generates signals 'for breathing through brainstem ventilatory centres, and aids in the control of circulation through medullary blood pressure control centers'. For example, if a young woman sees a flower with its connotations of beauty and love, or sees an assassin with a knife trying to attack her, the brain develops a complex control mechanism over the whole body. After visualizing and recognizing (backup memory) the visual target (flower or assassin), complex signals are generated through pathways that interconnect extensive brain areas (neocortex,

diencephalon and other limbic structures, brainstem, reticular formation, etc.) producing faster heartbeats and deeper ventilatory movements (Garcia et al., 1997). Trained Yoga practitioners are capable of slowing heartbeats until they are almost imperceptible to auscultation (Telles et al., 1995). The psychological influences in the menstrual cycle, and in reproduction, have been extensively discussed (Schou, 1998).

These examples demonstrate that consciousness controls and governs the functioning of the organism. This command over the organism can be conceived as 'modulating' or 'fine tuning', (Shewmon, 1997, 1998a, b) but it is, in fact, the highest level of control in the hierarchy of integrating functions within the human organism. Consciousness also stamps human individuality onto the integrated functioning of the body. Every subject responds in a different way to stimuli and daily life circumstances, according to his character, life experiences and personal interests.

This concept of consciousness as the ultimate integrative function is more consistent with the biologically-based system concepts of Korein (1977, 1997) and Bernat et al. (Bernat, 1981; Bernat et al., 1981, 1982; Guberman and Stuss, 1983; Bernat, 1984; Bernat et al., 1984; Bernat, 1991, 1992a,b, 1998), than the more philosophically-based notions of personhood favoured by Veatch, (1972, 1977, 1979, 1989), Barlett and Youngner (1988), Wikler (Green and Wikler, 1980; Wikler, 1988; Kinohita et al., 1990; Wikler, 1988) and others (Cranford and Smith, 1990; Truog and Flacker, 1992).

Anatomical substratum

Irreversible destruction of the anatomic and functional substratum of consciousness throughout the whole brain

Substantial interconnections between the brainstem, subcortical structures and the neocortex are essential for subserving and integrating both components of human consciousness (Plum, 1991; Kinney and Samuels, 1994; Machado, 1994, 1997, pp. 57-66). Consequently, consciousness generation is based on anatomy and physiology throughout the brain.

Tests

Unresponsiveness, no arousal to any stimuli, and no cognitive and affective functions

Implementing a reliable system to measure the irreversible loss of consciousness is quite difficult. The already difficult physiological evidence of loss of consciousness is complicated by the philosophical difficulty of assessing the subjective dimension of consciousness (Bogen, 1997; Feinberg, 1997). Most sets of tests measuring the absence of brain functions demand evidence of unresponsiveness. This is mainly explored by applying painful stimuli (Beecher, 1968; Black, 1975; Walker, 1977; Guidelines, 1981; President's Commission, 19 Guidelines, 1987; Machado et al., 1991; Machado and García 1997) Painful stimuli explore the arousal component of consciousness that endows cognitive and affective functions (Machado, 1997, pp. 57-66). Because the basis for consciousness is based on anatomy and physiology throughout the brain (Plum, 1991; Kinney and Samuels, 1994; Machado, 1997, pp. 57-66), sets of diagnostic criteria should include tests to evaluate both brainstem and cerebral hemispheres.

COMPARISON OF THE NEW STANDARD OF DEATH WITH OTHER STANDARDS
(Table 145.1)

When this new standard of death is compared with whole brain, brainstem, and bar brain views, differences and similarities can be found.

Comparison with the whole brain standard

Similarities. Both views are based on anatomy and physiology throughout the brain. PVS cases are classified as alive.

Differences. In my view, only one function (consciousness) is considered as the hallmark of the definition rather than all functions of the brain.

Comparison with the brainstem standard

Similarities. In both views one of the components of consciousness is included as a hallmark (capacity for consciousness or arousal). PVS cases are classified as alive.

Differences. In my view, both components of consciousness are included as hallmarks. In the brainstem view, the brainstem alone is considered as the anatomical substratum (criterion).

Comparison with the higher brain standard

Similarities. In both views consciousness is considered as the hallmark for defining death.

Differences. In this view, the neocortex alone is considered as the anatomical substratum (criterion). PVS cases are classified as dead. My definition identifies consciousness as the ultimate integrating function.

TABLE 145.1

Standard	Definition	Anatomical substratum	Tests	Similarities with my view	Differences from my view
Whole brait	The permanent cessation of functioning of the of. organism as a whole	The permanent cessation of functioning of the entire brain	The permanent absence of breathing and heartbeat Brain cessation tests	Both views are based on anatomy and physiology throughout the brain. PVS cases are classified as alive	In my view, only one function (consciousness) is considered as the hallmark of the definition, rather than all functions of the brain
Brainstem	There is only one kind of human death: the irreversible loss of the capacity for consciousness, combined with the irreversible loss of the capacity to breathe (and hence to sustain a spontaneous heart beat)	The permanent cessation of functioning of brainstem	Irreversible apnoea and irreversible loss of brainstem reflexes, provided that all reversible causes of brainstem dysfunction have been excluded*	In both views one of the components of consciousness is included as a hallmark (capacity for consciousness or arousal). PVS cases are classified as alive	In my view both components of consciousness are included as hallmarks. In the brainstem view, the brainstem alone is considered as the anatomical substratum (criterion)
Highe+ brain	The loss of that which is significant to the nature of humans	The permanent cessation of the functioning of the neocortex	No cognitive and affective functions	In both views consciousness is considered as the hallmark for defining death	In this view, the neocortex alone is considered as the anatomical substratum (criterion). PVS cases are classified as dead. New definition identifies consciousness as the ultimate integrating function
New standaid	Irreversible loss of the consciousness which provides the key human attributes and the highest level of control in the hierarchy of integrating functions within the human organism.	Irreversible destruction of the anatomic and functional substratum of consciousness throughout the whole brain	Unresponsiveness, no arousal to any stimuli; and no cognitive and affective functions		

CONCLUSIONS

In conclusion, the best candidate for the critical 'major attribute' of human life is consciousness: that is to say, without consciousness life loses most or all of its value for us. Moreover, consciousness stamps human individuality on the integrated functioning of each of our bodies.

I therefore propose a standard of human death which identifies consciousness as the most important function of the body. I have emphasized that consciousness does not bear a simple one-to-one relationship with higher or lower brain structures, because the physical substratum for consciousness is based on anatomy and physiology throughout the brain

Acknowledgements

I would like to thank Linda Emanuel and Adam Zeman for their careful reviews and precise suggestions, during the elaboration of this paper.

REFERENCES

- Antonini C, Alieva S, Campailla MT et al. (1992) Morte cerebrale e sopravvivenza fetale prolungata (Brain death and prolonged fetal survival). *Minerva Anestesiol* 58:1247-1252.
- Ashwal S, Schneider S (1979) Failure of electroencephalography to diagnose brain death in comatose patients. *Annals of Neurology* 6:512-517.
- Bartlett ET and Youngner SJ (1988) Human death the destruction of the neocortex. In: *Death: Beyond the Whole Brain Criteria* (ed. RM Zaner), pp.199- 215 New York: Kluwer.
- Beecher HK (1968) A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *Journal of the American Medical Association* 205:85-88.
- Bernat JL (1981) On the definition and criterion of death. *Annals of Internal Medicine* 94:389-394.
- Bernat JL (1984) The definition, criterion and statute of death. *Seminars in Neurology* 4:45-51.

Bernat JL (1991) Ethical issues in neurology. In: Clinical Neurology (ed. RJ Joynt), pp. 1-105. Philadelphia: Lippincott.

Bernat JL (1992a) Brain death. Occurs only with destruction of the cerebral hemispheres and the brain stem. Archives of Neurology 49 (5):569-570.

Bernat JL(1992b) How much of the brain must die in brain death. Journal of Clinical Ethics 3:21-28.

Bernat JL (1998) A defense of the whole-brain concept of death. Hastings Center Report 28:14-23.

Bernat JL, Culver CM and Gert B (1981) Definition of death. Annals of Internal Medicine 95:652.

Bernat JL, Culver CM and Gert B. (1982) Defining death in theory and practice. Hastings Center Report 12 (1):5-8.

Bernat JL, Culver CM and Gert B (1984) Definition of death. Annals of Internal Medicine 100 (3)-456.

Black PMcL (1975) Criteria of brain death. Review and comparison. Postgraduate Medicine 57:69-74.

Bogen JE (1997) Some neurophysiological aspects of consciousness. Seminars in Neurology 17-95-103.

Botkin JR, and Post SG (1992) Confusion in the determination of death: Distinguishing philosophy from physiology. Perspectives in Biology and Medicine 36:129-138.

Childs NL, Mercer WN and Childs HW (1993) Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. Neurology 43:1465-1467.

Cohadon F and Richer E (1993) Stimulation cérébrale profonde chez des patients en état végétatif post-traumatique. 25 observations. Neurochirurgie 39:281-292.

Cohen-Almagor R (1997) Some observations on post-coma unawareness patients and on other forms of unconscious patients: policy proposals. Medicine and Law 16:451-47.

Conference of Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom (1976) Diagnosis of brain death. Lancet 2:1069-1070.

Conference a Royal Colleges and their Faculties of the United Kingdom (1979) Memorandum on the diagnosis of brain death. British Medical Journal 1:322.

Cranford RE and Smith DR (1990) Consciousness: the most critical moral (constitutional) standard for human personhood. *American Journal of Law and Medicine* 332:669-674.

Deliyannakis, E, Ioannou F and Davaroukas A (1975) Brain-stem death with persistence of bioelectric activity of the cerebral hemispheres. *Clinical Electroencephalography* 6:75-79.

Fabro F (1982) Brain death with prolonged somatic survival (Letter). *New England Journal of Medicine* 306:1361.

Feinberg TE (1997) The irreducible perspectives of consciousness. *Seminars in Neurology* 17:85-93.

Ferber A, Buchner H, Ringelstein EB and Hacke W (1986) Isolated brain-stem death. Case report with demonstration of preserved visual evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 65:157-160

Fiser DH, Jimenez JF, Wrape V et al. (1987) Diabetes insipidus in children with brain death. *Critical Care Medicine* 15:551-553.

Garcia OD, Machado C, Román JM et al. (1997) Heart rate variability in coma and brain death. In: *Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death)* (ed. C Machado), pp 191-200. Amsterdam: Elsevier Science.

Giacino JT (1997) Disorders of consciousness: Differential diagnosis and neuropathological features. *Seminars in Neurology* 2:105-111.

Green MB and Wikler D (1980) Brain death and personal identity. *Philosophy and Public Affairs* 2:105-133.

Guberman A and Stuss D (1983) The syndrome of bilateral paramedian thalamic infarction. *Neurology* 33:540-546.

Guidelines for the Determination of Brain Death (1981) Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Journal of the American Medical Association* 246:2184-2186.

Guidelines for the determination of brain death in children (1987) Report of the task force. *Neurology* 37:1077-1078.

Hagl C, Szabo G, Sebening C, Tochtermann U, Vahl CF, Sonnenberg K and Hagl S (1997) Is the brain death related endocrine dysfunction and indication

for hormonal substitution therapy in the early period? *European Journal of Medical Research* 2:437-440.

Halevy A and Brody B (1993) Brain death: reconciling definitions, criteria and tests. *Annals of Internal Medicine* 119:519-525.

Hassler R, Dalle Ore G, Bricolo OA et al. (1969) Behavioral and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 27:306-310.

Howlett TA, Keogh AM, Perry L et al. (1989) Anterior and posterior pituitary function in brainstem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation* 47 828-834.

Jennett B (1981) Brain death (Editorial). *British Journal of Anaesthesiology* 53:1111-1119.

Jennett B and Hissett C (1981) Brain death in Britain as reflected in renal donors. *British Medical journal* 283:359-362.

Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T et al. (1991) Characterization of brain activity with deep brain stimulation in patients in a persistent vegetative state: pain-related late positive component of cerebral evoked potential. *Pace* 14:116-121.

Kim RC, Parisi JE, Collins GH and Hilfinger MF (1982) Brain death with prolonged somatic survival (Response to letter). *New England Journal of Medicine* 306:1362-1363.

Kinney HC and Samuels MA (1994) Neuropathology of the persistent vegetative state: A Review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 53:548-558.

Kinney HC, Korein J, Panigraphy A, Dikkes P and Goode R (1994) Neuropathologic findings in the brain of Karen Ann Quinlan: The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *New England Journal of Medicine* 330:1469-1475.

Kinoshita Y, Yahata K, Yoshiota T et al. (1990) Long-term renal preservation after brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Transplant International* 3:15-18.

Korein J (1977) The problem of brain death: Development and history. In: Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues (ed. J Korein). New York: Annals of the New York Academy of Sciences 315:9-38.

Korein J (1997) Ontogenesis of the brain in the human organism: definitions of life and death of the human being and person. In: Advances in Bioethics, Vol. 2 (ed. RB Edwards), pp. 1-74. New York: JAI Press.

Lugo N, Silver P, Nimkoff L, Caronia C and Sagy M (1997) Diagnosis and management algorithm of acute onset of central diabetes insipidus in critically ill children. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 10:633-639. Machado C (1993) Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for an early diagnosis of brain death. Journal of Neurosurgical Sciences 37:125-131.

Machado C (1994) Death on neurological grounds. Journal of Neurosurgical Sciences 38:209-222.

Machado C (1997). Preface. In: Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death (ed. C Machado), pp. V-VI Amsterdam. Elsevier Science.

Machado C y García A (1997) Guidelines for the determination of brain death. In: Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death (ed. C Machado), pp. 75-80. Amsterdam: Elsevier Science.

Machado C, García-Tigera J, García OD, García-Pumariega J and Román JM (1991) Muerte Encefálica. Criterios diagnósticos. Revista Cubana de Medicina 30:181-206.

Machado C, García OD, Román JM and Parets J (1997) Four years after the 'First International Symposium on Brain Death' in Havana: Could a definitive conceptual reapproach be expected? In: Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death) (ed. C. Machado), pp. 1-9. Amsterdam: Elsevier Science.

Molinari GF (1980) The NINCDS collaborative study of brain death: a historical perspective. In: US Department of Health and Human Services, NINCDS Monograph No. 24 NIH Publication No. 81-2226, pp. 1-32.

Mollaret P and Goulon M (1959) Le coma dépassé. Revue Neurologique 101:3-15.

Moruzzi G and Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1:455-473.

Multi-Society Task Force on PVS, (1994) Medical aspects of the persistent vegetative state. *New England Journal of Medicine* 330:1499-1508.

Outwater KM and Rockoff MA (1984) Diabetes insipidus accompanying brain death in children. *Neurology* 34:1243-1246.

Pallis C (1983a) Whole-brain reconsidered-physiological facts and philosophy. *Journal of Medical Ethics* 9:32-37.

Pallis C (1983b) ABC of brain stem death. The arguments about the EEG *British Medical Journal* 286:284-287.

Pallis C (1986) Death. *Encyclopaedia Britannica*, Vol. 16, pp 1030-1042.

Pallis C (1989) Death-beyond the whole-brain criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52:1023-1024.

Pallis C (1990a) Brainstem death. In: *Handbook of Clinical Neurology: Head Injury* (ed. R Braakman), pp. 441-496. Amsterdam: Elsevier Science.

Pallis C (1990b) Brainstem death: the evolution of the concept. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2:135-152.

Pallis C and Maggillivray B (1980) Brain death and the EEG. *Lancet* 2:1085-1086.

Pallis C and Prior PF (1983) Guidelines for the determination of death. *Neurology* 33:251-252.

Parisi JE, Kim RC, Collins GH and Hilfinger MF (1982) Brain death with prolonged somatic survival. *New England Journal of Medicine* 306:14-16.

Pernick MS (1988) Back from the grave: Recurring controversies over defining and diagnosing death in history. In: *Death: Beyond the Whole-Brain Criteria* (ed. RM Zaner), pp. 17-74. New York: Kluwer.

Plum P (1991) Coma and related global disturbances of the human conscious state. In: *Cerebral Cortex*, Vol. 9 (ed. A Peters), pp. 359-425. New York: Plenum.

Plum F and Posner JB (1980) *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Philadelphia: FA Davis.

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioral Research (1981) *Defining Death*. Medical

Legal and Ethical Issues in the Determination of Death. Washington, DC: US Government Printing Office.

Puccetti R (1988) Does anyone survive neocortical death? In: Death: Beyond Whole-Brain Criteria (ed. RM Zaner), pp. 75-90. Boston: Kluwer.

Rodin E, Tahir S, Austin D and Andaya L (1985) Brainstem death. Clinical Electroencephalography 16:63-71.

Rosenberg GA, Johnson SF and Brenner RP (1977) Recovery of cognition after prolonged vegetative state. Annals of Neurology 2:167-168.

Schou M (1998) Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy. What can be taken safely? Drug Safety 18:143-152.

Shewmon DA (1985) The metaphysics of brain death, persistent vegetative state, and dementia. The Thomist 49:24-80.

Shewmon DA (1992) 'Brain death': A valid theme with invalid variations, blurred by semantic ambiguity. In: Working Group on The Determination of Brain Death and its Relationship to Human Death (eds; H Angstwurm, I Carrasco de Paula), pp. 23-51. Vatican City. Pontificia Academia Scientiarum.

Shewmon A (1997) Recovery from 'brain death': a neurologist's apologia. Linacre Quarterly:30-96.

Shewmon AD (1998a) 'Brain-stem death', 'brain death' and death. A critical réévaluation of the purported equivalence. Issues in Law and Medicine 14(2):125-145.

Shewmon AD (1998b) Chronic 'brain death'. Meta-analysis and conceptual consequences. Neurology 51:1538-1545.

Steinbock B (1989) Recovery from persistent vegetative state? The case of Carrie Coons. Hastings Center Report 19:14-15.

Steriade M (1996) Arousal: revisiting the reticular activating system. Science 272:225-226.

Sturm V, Kuhner A, Schmitt HP, Assmiis H and Stock G (1979) Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brain stem infarction. Acta Neurochirurgica 47:235-244

Swedish Committee on Defining Death (1985) The Concept of Death. Summary. Stockholm: Swedish Ministry of Health and Social Affairs.

Telles S, Nagarathna R and Nagendra HR (1995) Autonomie changes during 'OM' meditation. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 39:418-420

Truog RD (1997) Is it time to abandon brain death? *Hastings Center Report* 27:29-37.

Truog RD and Flacker JC (1992) Rethinking brain death. *Critical Care Medicine* 20:1705-1713.

Veatch RM (1972) Brain death: welcome definition ... or dangerous judgment? *Hastings Center Report* 11:10-13.

Veatch RM (1977) The definition of death: ethical, philosophical, and policy confusion. In: *Brain Death: Interrelated Medical and Social Issues* (ed. J Korein). New York: Annals of the New York Academy of Sciences 315:307-317.

Veatch RM (1979) Defining death: the role of brain function. *Journal of the American Medical Association* 242:2001-2002.

Veatch RM, ed. (1989) *Death, dying, and the biological revolution. Our last responsibility*. New Haven: Yale University Press.

Walker AE, ed. (1981) *Cerebral Death*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Walker AE (1997) An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. *Journal of the American Medical Association* 277:982-986.

Wertheimer P, Jouvet M and Descotes J (1959) A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans; le comas avec arrête respiration traites par respiration artificielle. *Presse Medicale* 67:87-88.

Wikler D (1988) Not dead, not dying? Ethical categories and the persistent vegetative state. *Hastings Center Report* 18:41-47.

Wikler D (1997) Who defines death? Medical, legal and philosophical perspectives. In: *Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death)* (ed. C Machado), pp. 13-22. Amsterdam: Elsevier Science.

Yoshiota T, Sugimoto H, Uenishi M et al (1986) Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurgery* 15:565-567.

Publicacion # 2

Machado C y García OD Guidelines for the determination of death. En Machado C (ed). Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science B. V., 1997, pp:75-80.

Guidelines for the Determination of Death

Machado C^a and Garcia OD^b

(With the members of the Cuban Commission for the Determination of Brain Death)

^{a b} Cerebrovascular Unit, Institute of Neurology and Neurosurgery, Havana, CUBA*

PREFACE

On April 1994, the Cuban Commission for the Determination of Brain Death presented a report to the Ministry of Health concerning the issue of defining and determining death. We are chairman and co-chairman, respectively, of that commission and we were the principal authors of these Guidelines. Further precision concerning the definition of death has been introduced. Nevertheless, the following represents the report which has not been previously published.

1. PREAMBLE

Death has been defined as "*the irreversible loss of the capacity and the content of consciousness*".¹ It has been shown that this implies "*inherently and inseparably, the cessation of functioning of the organism as a whole*".^{1,2}

Terms like brain death, brainstem death, whole brain death, neocortical death, or even clinical death, and others, have been a source of confusion. Those expressions may suggest at least two ideas: *first*, that there are different kinds of death. *Secondly*, that there can be a partial death of the individual. There is only one kind of death. In the future, any adjective qualifying death should be abolished. Nevertheless, in this context we will still use the term *brain death* to include those persons who are dead ^{1,2} (see above) but whose cardio-respiratory functions are artificially sustained through intensive care measures.

Irreversible cessation of cardio-respiratory functions, out of the intensive care unit environment -when the person does not receive ventilation and cardio-circulatory support- is sufficient proof of the irreversible loss of the essential brain functions. Then, it is equivalent to death of the individual because an adequate brain-centered criterion has been fulfilled. The classic signs of the disintegration process in the dead body have the same significance.

The operational criteria to determine death include a number of bed-side procedures that are essentially clinical. A number of ancillary means can be used as confirmatory tests.^{3,11} The determination of death will be done by two or more adequately trained specialists (generally neurologists, neurosurgeons or intensive care physicians). The medical staff attending to patients and determining death must be different from the one performing the transplants' operations. This is indispensable to prevent conflicts of interests that could be detrimental either to the patient or to the medical personnel. That condition is important to preserve confidence in the medical services and the correspondent institutions.

Operationally, brain death is determined when a group of criteria is met which sufficiently prove the conceptual definition previously established.¹⁻² Death has occurred when criteria presented in 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 and 2.5 have been satisfied according to each case (see below). An appropriate form will be used to record the results of clinical assessment and confirmatory tests. The corresponding dates and times along with the names of the doctors related to the brain death determination will be included. The *moment of death* is established when confirmation of death is certain. That is, when the observation periods have been concluded or when definitive results are obtained by ancillary tests.

It is emphasized that *brain death* determination will be done, whenever it is possible according to these guidelines, whether the dead body serves as a source of organs from transplants or not. Thus, in the later case, all support measures will be suspended after the confirmation of death (for example, mechanical artificial ventilation). Usual disposition of the cadaver will then follow.

These guidelines have been elaborated for the determination of death in adults. National criteria to be applied in children will be established after further research is concluded.

2. GUIDELINES

The determination of *brain death* will be done according to the following criteria.

2.1 Preconditions

- 2.1.1 The cause of coma has been completely documented and precisely established as a structural, irreparable brain damage. It must be sufficient to explain the loss of brain function.
- 2.1.2 The patient has been in deep coma and mechanically ventilated for at least thirty minutes. Seizures, decorticate or decerebrate posturing or movements or any other responses originated in the brain are excluding. Spinal reflexes may persist.
- 2.1.3. The following clinical and laboratory aspects must be assessed before applying the criteria. If the values are not within acceptable ranges vigorous measures will be taken until appropriate response is obtained.
 - Rectal body temperature will be raised if below 32° C.
 - Systolic blood pressure must not be below 85 mm Hg. The presence of shock requires correction.
 - There will be no signs of acute respiratory failure. Patients with severe chronic obstructive respiratory disease will not be considered for determination except when confirmatory tests are available.
 - Severe primary or secondary metabolic disorders must be vigorously treated.

2.2 Criteria

- 2.2.1. Deep coma. The patient shows no response to strong painful stimulation within the cranial nerve distribution.
- 2.2.2. Brainstem reflexes are absent (pupillary light, corneal, oculocephalic, vestibulo-ocular, pharyngeal and cough reflexes)
- 2.2.3 The atropine test is negative¹² (no increase in heart rate frequency)
- 2.2.4 Apnea is present, documented by the Standard Oxygenation Apnea Test.^{13,14}
- 2.2.5 Electroencephalogram Electrocerebral Silence¹⁵ (ECS) is present (this test is optional)
- 2.2.6 Periods of observation.
 - 2.2.6.1. The criteria must have been present for at least thirty minutes and they must persist six hours later.^{3,5,6}
 - 2.2.6.2. When a rostral-caudal deterioration process has been observed, in spite of therapeutic measures, it is possible to shorten the period of observation to four hours.

2.3. Primary Brainstem Lesions

The loss of function of the brainstem is in a large majority of cases the infratentorial consequence of extremely severe supratentorial damage resulting in untreatable intracranial pressure¹⁶ Nevertheless, in some cases, primary brainstem lesions may entirely damage this structure while functioning of the cerebral hemispheres is relatively preserved. That can be shown in a number of cases by the presence of a "quasi-normal" activity of the EEG and the visual evoked potentials.¹⁷⁻²⁹ Thus, in primary death of the brainstem (which is deduced from clinical context and current ancillary tests) the use of multimodal evoked potentials (MEP), and electroretinography (ERG) showing the absence of integrated response in the brainstem and the cerebral hemispheres is indispensable,^{6-11,30} or the presence of ECS in the EEG,¹⁵ or the absence of intracranial perfusion shown by four-vessel cerebral angiography⁴. Interpretation by an appropriately qualified specialist is required.

According to the understanding of death previously considered¹² in primary brainstem lesions with preserved cerebral hemispheres functioning, the

possibility exists--and not just theoretically--that consciousness could be generated by the stimulation of the diencephalic reticular activation system.³¹ The philosophical and neurological significance of that reality can not be disregarded.

2.4. Potentially Reversible Causes of Deep Coma

Brain death is determined according to 2.2. (see above), excepting the criterion 2.2.6. that is modified in these cases.

2.4.1 Hypoxic-ischemic damage (most frequently after cardio-respiratory arrest)

2.4.1 1. The EEG is available: An observation period of at least twelve hours is required.⁵

2.4.1.2. The EEG is not available: An observation period of at least twenty- four hours is required.⁵

2.4.2. Other etiologies 2.4.2.1. Sedative drugs intoxication and the use of anesthetics.

2.4.2.2. Primary hypothermia.

2.4.2.3. Shock.

2.4.2.4. Severe endocrine metabolic disorders.

2.4.2 5. Neuromuscular blockade.

2 4.2.6. Encephalitis.

These causes generally exclude the possibility of determining brain death. They require a vigorous and relatively prolonged treatment. The determination of brain death in these cases can be concluded after differentiated therapeutic measures have been provided and no results have been obtained. At that point, a global "irreversible metabolic injury" of the brain needs to be shown. Then, the following possibilities are considered:

2.4.2.7. Confirmatory tests are available (see 2.5 below).

2.4.2.8. Confirmatory tests are not available: The criteria must be maintained for seventy-two hours.

2.4.2.9. When etiology remains unknown brain death will not be determined.

2.5. Confirmatory Tests

The use of these ancillary tests permits to abolish the observation periods in cases of structural irremediable brain lesions. In the presence of potentially reversible causes of coma -after appropriate therapeutic efforts— when an irreversible metabolic injury of the brain is strongly suspected a safe determination is possible using these tests. 4,6-11,30 When conventional four- vessel cerebral angiography is used the patient must not be hypothermic ($<32^{\circ}\text{C}$).³⁻⁵ Multimodal evoked potentials -visual, somatosensory, and brainstem auditory evoked potentials-, and electroretinography are a safe confirmatory test battery with core body temperatures above 25°C .³⁰

2.5.1 A test battery composed by the multimodal evoked potentials and the electroretinography: The MEP and ERG specific pattern has to be demonstrated.^{6,11,30}

2.5.2. Conventional four-vessel cerebral angiography: Absence of intracranial circulation is documented.

REFERENCES

1. Machado C. Death on neurological grounds. J. Neurosurg. Sciences 38:209-222, 1994.
2. Garcia OD. Whole Brain? Higher Brain? A New Formulation of Death. In: Machado C. (Ed.): Brain Death (Proceedings of the IInd International Symposium on Brain Death). Elsevier, Amsterdam, 1997,pp:31-38.
3. Walker AE. An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. JAMA 237:982-986, 1977.
4. Ingvar DH and Widen L. Brain death: summary of a symposium. Lakartidningen 69:3804- 3814, 1972.
5. Guidelines for the Determination of Brain Death. Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's

- Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 246:2184-2186, 1981.
6. Machado C, Garcia-Tigera J, García OD, et al. Muerte Encefálica. Criterios Diagnósticos del Instituto de Neurología y Neurocirugía. Información Científico-Docente 1:1-45. Instituto de Neurología y Neurocirugía, 1990.
 7. Machado C, García-Tigera J, García OD, et al. Muerte Encefálica. Criterios diagnósticos. Rev. Cub. Med. 30 (3): 181-206, 1991.
 8. Machado C, Santiesteban R, García OD, et al: Visual evoked potentials and electroretinography in brain-dead patients. Doc. Ophthalmol. 84:89-96, 1993.
 9. Machado C, Valdés P, Garcia OD, et al.: Short latency somatosensory evoked potentials in brain-dead patients using restricted low cut filter setting. Journal of Neurosurgical sciences 37:133-140, 1993.
 10. Machado C, Valdés P, Garcia-Tigera J, et al. Brain-stem auditory evoked potentials and brain death. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 80:392-398, 1991.
 11. Machado C, Santiesteban R, Garcia-Tigera J, et al. Potenciales evocados visuales y el electrorretinograma en la muerte encefálica. Revista Cubana de Oftalmología 4(2):117-124, 1991.
 12. Ouaknine G, Kosary IZ, Braham J, et al. Laboratory criteria of brain death. J. Neurosurg. 39:429-433, 1973.
 13. Schafer JA and Caronna JJ. Duration of apnea needed to confirm brain death. Neurology 28:661-668, 1978.
 14. Belsh JM, Blatt R, Shiftman OL. Apnea testing in brain death. Arch Int Med, 146:2385-2388, 1986.
 15. American Electroencephalography Society: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. En: Guidelines in EEG 1980, Willoughby, Ohio, USA., pp: 19-24, 1980.
 16. Pallis C. Brainstem death. In R. Braakman (Ed): Handbook of Clinical Neurology: Head Injury. Elsevier Science Publisher B. V., Vol. 13 (57): 441-496, 1990.

17. Deliyannakis E, Ioannou F, Davaroukas A. Brain-stem death with persistence of bioelectric activity of the cerebral hemispheres. Clin Electroencephalograph, 6:75-79, 1975.
18. Powner DJ and Fromm GH. The electroencephalogram in the determination of brain death. N Engl J Med 3:502, 1979.
19. Ashwal S and Schneider S. Failure of electroencephalography to diagnose brain death in comatose patients Ann Neurol 6:512-517, 1979.
20. Chatrian G. Electrophysiological evaluation of brain death: a critical appraisal. In: Aminoff MJ, ed. Electrodiagnosis in Clinical Neurology, New York: Churchill Livingstone, pp:669-736, 1986.
21. Wilkus RJ, Harvey F, Ojemann LM, et al. Electroencephalogram and sensory evoked potentials: findings in a unresponsive patient with Pontine infarct. Arch Neurol 24:538-544, 1971.
22. Brehme M, Schneider D, Kruase T, et al. "Brain death" despite EEG alpha- like activity? Report of a case. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 60:26, 1985
23. Darby J, Yonas H, Brenner P. Brainstem death with persistent EEG activity: Evaluation by xenon-enhanced computer tomography. Crit Care Med 15:5 19-521, 1987.
24. Rodin E, Tahir S, Austin D, et al. Brainstem death. Clinical Electroencephalography 16:63-70, 1985.
25. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, et al.: Characterization of brain activity with deep brain stimulation in patients in a persistent vegetative state: pain-related late positive component of cerebral evoked potential. Pace 14:116-121, 1991.
26. Hassler R, Dalle Ore G, Bricolo OA, et al. EEG and clinical arousal induced by bilateral long-term stimulation of pallidal system in traumatic vigil coma. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 27:689- 690, 1969.
27. Hassler R, Dalle Ore G, Bricolo OA, et al.: Behavioral and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a

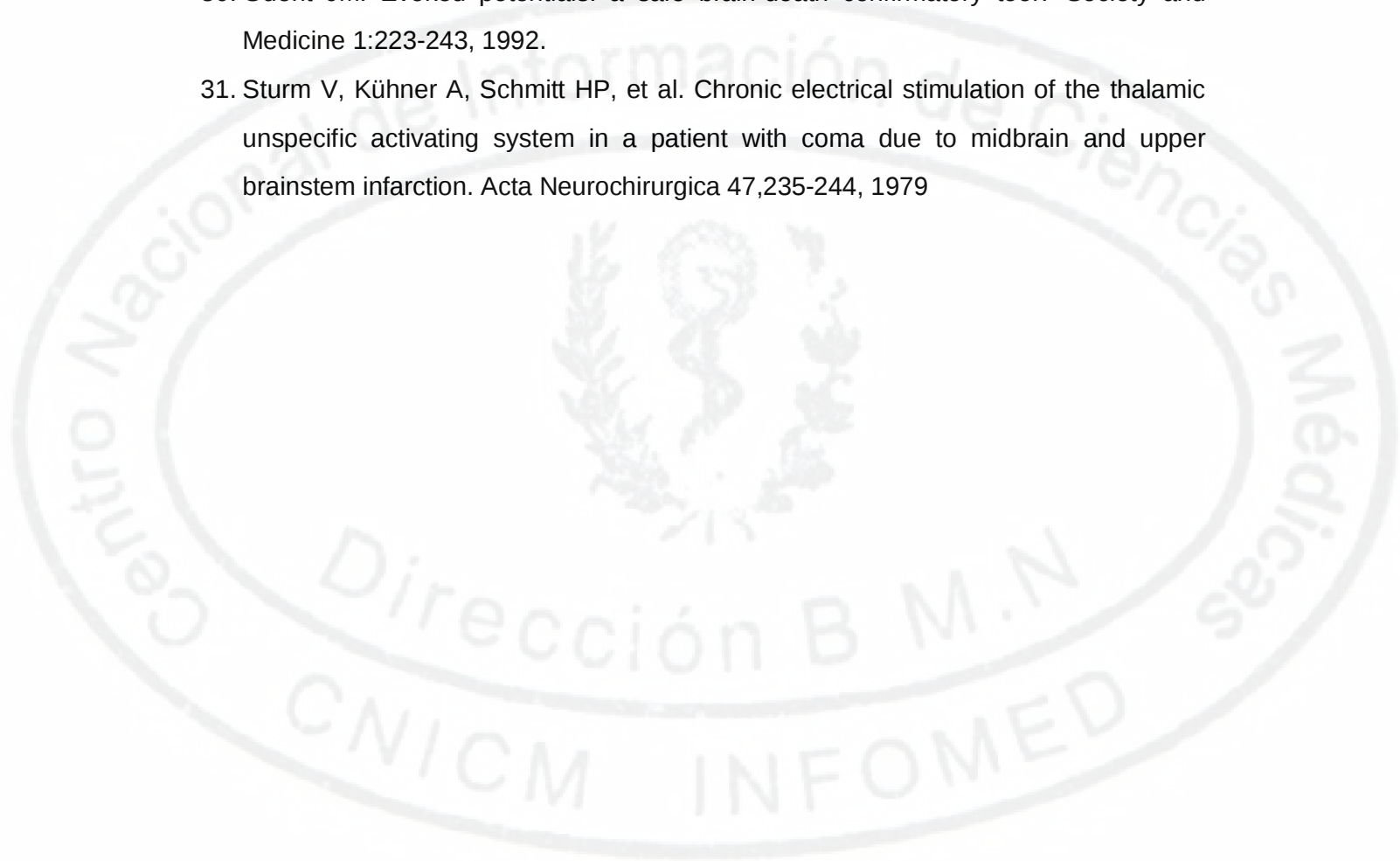
patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 27:306-310, 1969.

28. Ferbert A, Buchner H, Ringelstein EB, et al. Der Hirnstammtod bei Basilaristhrombose eine besondere Variante des Hirntodes? In: H Ganshir B. Berlit and G. Haack (Eds), *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*, Vol. 3. Springer, Berlin, pp:587-589, 1985.

29. Ferbert A, Buchner H, Ringelstein EB, et al. Isolated brain-stem death. Case report with demonstration of preserved visual evoked potentials (VEPs). *Electroencephalography in clinical neurophysiol* 65:157- 160, 1986.

30. Guérit JM. Evoked potentials: a safe brain-death confirmatory tool? *Society and Medicine* 1:223-243, 1992.

31. Sturm V, Kühner A, Schmitt HP, et al. Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brainstem infarction. *Acta Neurochirurgica* 47,235-244, 1979



Publicación # 3

Machado C y Román JM. Utilidad de los potenciales evocados multimodales y del electrorretinograma en el diagnóstico precoz de la muerte encefálica. Revista de Neurología (Madrid) 1998; 27(159): 809-817

Utilidad de los Potenciales Evocados Multimodales y del Electrorretinograma en el Diagnóstico Precoz de la Muerte Encefálica

Machado-Curbelo C y Román-Murga JM.

RESUMEN. Introducción y métodos. Se estudiaron 72 pacientes que cumplían todos los criterios de la muerte encefálica (ME), mediante una batería de pruebas conformada por: potenciales evocados auditivos de tronco encefálico (PEATC), potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia (PES), así como potenciales evocados visuales (PEV) y el electrorretinograma (ERG). Resultados. Se identificaron 3 patrones característicos para los PEATC: ausencia bilateral de respuestas (73,34 %), onda I bilateral (16,66 %) y onda I unilateral (10 %). La onda N20 de los PES y el resto de los componentes lemniscales y corticales mas tardíos, no se registraron en ninguno de los enfermos, mientras los denominados componentes subcorticales se preservaban parcial o totalmente. El uso de referencias no cefálicas permitió discutir el origen de los componentes subcorticales. Cuando se empleó una referencia cefálica para la obtención tanto del ERG como de los PEV, las ondas a y b del ERG se registraron en todos los casos, mientras que en el canal de los PEV aparecieron ondas de polaridad inversa, de morfología similar e igual latencia, pero de menor amplitud a las del ERG. Al emplearse una referencia no cefálica, la morfología y la latencia de los componentes del ERG no se modificaron, mientras que en el canal de los PEV no se obtuvo respuesta. Este patrón electrofisiológico indica que en la vía visual de enfermos en el estado de ME, la actividad eléctrica sólo se preserva en la retina. Conclusión. Se concluye que la aplicación de esta batería de pruebas permite realizar un diagnóstico precoz de la ME, aspecto primordial para la trasplantología. [REV NEUROL 1998; 27: 809-17],

Palabras claves: Electrorretinograma, potenciales evocados, muerte encefálica, pruebas confirmatorias.

INTRODUCCIÓN

Durante siglos, la ausencia irreversible de la función cardiorrespiratoria espontánea se consideró como determinante de la muerte del individuo [1-3]. Sin embargo, con el desarrollo de la terapia intensiva, sobre todo a partir de la segunda mitad del presente siglo, fue posible suplir aquellas funciones reconocidas hasta ese momento como vitales. Esto motivó una verdadera revolución en el concepto de la muerte, cuando la atención se desplazó hacia definiciones basadas en considerar la pérdida definitiva de funciones integradas en el encéfalo [1-5].

Por otra parte, el advenimiento de la cirugía de los trasplantes de órganos, primero con el trasplante del riñón en los años 50 y después, y todavía de forma más dramática, con el trasplante del corazón en los años 60, provocó un interés especial en determinar la muerte basada en criterios neurológicos [2]. No obstante, es importante subrayar que el concepto de muerte encefálica (ME), sinónimo de muerte del individuo, no surgió para beneficiar la trasplantología, sino que fue una consecuencia del desarrollo de la terapia intensiva [2,5].

Una de las causas por las cuales aún persisten controversias en cuanto al enunciado de una formulación de la muerte humana que sea aceptada por la sociedad, se debe a que la mayoría de los autores no presentan una adecuada integración de los tres aspectos fundamentales que deben ser incluidos en toda formulación: la definición, el criterio y las pruebas diagnósticas [6,7]. Recientemente, se ha discutido la necesidad de integrar estos tres aspectos cuando se enuncia una formulación de la muerte en el ser humano.

La definición se refiere a la posición conceptual filosófica de lo que significa la muerte en el ser humano [3,4,6,7]. El criterio se refiere a la región o sistemas del cuerpo que deben dejar de funcionar irreversiblemente para que un sujeto se considere fallecido [6]. Cuando nos referimos a las pruebas diagnósticas pueden surgir confusiones, pues a menudo se las denomina criterios diagnósticos [6,7]. No obstante, para no crear confusiones, denominaremos criterio a la región del cuerpo o del encéfalo que debe dejar de funcionar irreversiblemente, y a las pruebas diagnósticas como a los

métodos diagnósticos empleados por el médico, tanto la evaluación semiológica, como las pruebas confirmatorias [8-18],

Desde el punto operativo, el tercer aspecto, o sea las pruebas confirmatorias, son de vital importancia para el especialista médico, quien se enfrenta a la difícil tarea de diagnosticar la ME en un paciente y, por tanto, a confirmar la muerte de éste [8,18]. La inquietud médica de realizar un diagnóstico certero de la muerte en pacientes bajo régimen de ventilación mecánica hizo necesario desarrollar grupos de criterios diagnósticos para definir la ausencia permanente de funciones integradas en el encéfalo [4,6,8-15],

Uno de los puntos cardinales en los distintos grupos de criterios ha sido el período de observación necesario para la conclusión definitiva del diagnóstico de ME [1-4,9-18]. Tanto el electroencefalograma (EEG) como el examen clínico neurológico son sensibles a condiciones potencialmente reversibles, que pueden aparentar el estado de ME, como son: la hipotermia, la intoxicación por drogas depresoras del sistema nervioso central, el uso de anestésicos, la narcosis barbitúrica, la anoxia, el coma postraumático, etc. [12,16-18]. Debido a estas limitaciones del examen clínico neurológico y del EEG, la mayoría de las escuelas exigen un período de observación del enfermo una vez que se encuentre supuestamente en el estado de ME, que varía entre 6, 12, 24 horas, etc. [4-6,8-15]. Sin embargo, a medida que se prolonga el tiempo de permanencia del paciente en este estado, los mecanismos de control circulatorios, tanto periféricos como cardíacos, se deterioran y ello puede provocar daños irreversibles en los posibles órganos a trasplantar [12,16-19]. Desde el punto de vista humano, significa además una carga afectiva innecesaria para los familiares de estos pacientes sin posibilidad de recuperación [12,17],

En el transcurso de las últimas décadas se han desarrollado otras técnicas neurofisiológicas que han mostrado su utilidad para la evaluación funcional del sistema nervioso: los potenciales evocados sensoriales multimodales (PEM), que permiten evaluar objetivamente diferentes vías sensoriales [20] y el electrorretinograma (ERG) que, como su nombre indica, estudia la actividad eléctrica retiniana [21]. Al igual que el EEG, son técnicas no invasivas que pueden repetirse tantas veces como se quiera sin riesgo alguno para el paciente, y, por otro lado, el desarrollo de equipos de propósito específico ha permitido obtener registros de calidad, aún en las condiciones difíciles de una unidad de cuidados intensivos [12,16-18,20],

En contraposición al EEG y al examen neurológico, estas técnicas son altamente resistentes a las condiciones potencialmente reversibles que puede aparentar la ME [16-18,20], por lo que se han publicado diversos estudios en los cuales se aplican los PEM y el ERG para el diagnóstico de la ME [16-18,22-26], Sin embargo, en la gran mayoría de dichas investigaciones se aplican esas pruebas de forma aislada, por lo que no existe un consenso general acerca de su utilidad en este sentido, y, por tanto, no se incluyen habitualmente en los criterios para este diagnóstico [8,12,17]

OBJETIVO

Objetivo general

Aplicar una batería de pruebas neurofisiológicas para lograr un diagnóstico precoz de la muerte encefálica.

Objetivos específicos

- Optimizar el estudio electrofisiológico al conformar una batería y no considerar las pruebas aisladas.
- Definir patrones electrofisiológicos característicos de la muerte encefálica. Proponer la eliminación del período de observación requerido para el diagnóstico definitivo de la ME.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 72 pacientes, cuyas edades se hallaban entre 13 y 88 años; de ellos, 40 pertenecían al sexo femenino y 32, al masculino. También se incluyó en la investigación un grupo control formado por 30 sujetos normales, 15 de cada sexo y de edades comprendidas entre 13 y 89 años, para establecer los datos normativos de nuestro laboratorio.

Se aplicaron en todos los casos los criterios cubanos para el diagnóstico de ME: coma sin respuestas, ausencia de reflejos de tronco encefálico, apnea confirmada por la prueba de oxigenación apneica estandarizada, prueba de atropina, silencio eléctrico

cerebral (SEC), y en todos los enfermos se comprobó una causa estructural e irreversible del coma [8,12,17],

Después de comprobar que todos los enfermos cumplían los criterios diagnósticos de ME antes señalados [8], se comenzó la aplicación de la batería de pruebas.

La causa del daño cerebral en los enfermos fueron: hemorragia intraparenquimatosa en 40 casos, trauma craneal en 10, hemorragia subaracnoidea en 9, infarto cerebral en 7, tumor cerebral en 3 y paro cardiorrespiratorio en 3.

Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico [16,18]

Se aplicaron estímulos auditivos en forma de chasquidos ("clicks") de polaridad alterna, de 0,1 milisegundos (ms) de duración, presentados monoauralmente a una frecuencia de 20/s y a una intensidad de 70 dB (nPL), mediante audífonos electromagnéticos TDH.

Se conformó una derivación a partir de electrodos de aguja colocados subdérmicamente en Cz, y en mastoide del oído estimulado, A1 o A2 (sistema internacional 10-20). Un electrodo conectado a tierra se situó en Fpz. Las señales se amplificaron (x 100.000) y se filtraron entre 100 a 1.500 Hz. Al menos se obtuvieron de dos a tres repeticiones de cada potencial para comprobar la repetitividad de los mismos. El tiempo de análisis empleado fue de 10 ms. Se presentó en el oído contralateral un ruido 'blanco' de -40 dB (nPL).

Potenciales somatosensoriales de corta latencia [18,25]

Se aplicaron estímulos eléctricos en forma de pulsos cuadrados de 0,1 ms de duración y a una frecuencia de 5/s sobre el nervio mediano a nivel de la muñeca. Se ajustó la intensidad en miliamperes hasta lograr una contracción visible del dedo pulgar. Se conformó un montaje de cuatro canales, también mediante el empleo de electrodos de aguja de inserción subcutánea:

- a) C3' o C4' o sea, 2 cm por detrás de los puntos C3 y CA (sistema internacional 10-20) referidos contra Fpz (derivación céfalo-cefálica). C3' o C4' referidos contrapunto de Erb contralateral (Erbc) al estímulo (derivación céfalo-cefálica).
- b) C3' o CA' contra Erbc (cefálica-no cefálica).

- c) C7 (sistema internacional 10-20) referido contra C7 (a nivel de la piel que cubre la apófisis de la séptima vértebra cervical, es decir, derivación cervico-cefálica)
- d) Erbc contra Erb ipsilateral (Erbi).

El ancho de banda para la primera derivación fue 0,5- 1.000 Hz y para el resto 100-1.000 Hz. Se empleó un tiempo de análisis de 50 ms y un tiempo de retardo ("c/e/ay") fue de 5 ms. Las señales se amplificaron (x 100.000) En 10 casos se hicieron registros comparativos con filtro de corte bajo de 0,5 Hz y de 100 Hz, respectivamente En nueve casos se realizaron además estudios comparativos con diferentes anchos de banda en los amplificadores de registro: 0,5-1.000 Hz y 100-1.000 Hz. En tres casos se emplearon derivaciones adicionales Fpz-C7 y C7-Erbc, con un ancho de banda de 100-1.000 Hz

Los componentes P9-N9, P11-N 11, P13-N13 y P14-N14 se nombraron de acuerdo con la nomenclatura convencional [18,20], Sin embargo, como se empleó un filtro de corte bajo de 100 Hz, los ulteriores componentes se nombraron de forma similar a King y Green [26], Estos autores encontraron que cuando se emplea un filtro de corte bajo de 100 Hz, en la derivación céfalo-no cefálica, en los sujetos normales después de P2 y P3, que se corresponden con P13 y P14 de la nomenclatura convencional, aparecen un componente negativo (Nm) y otro positivo (Pm); en la derivación cervicocefálica, después de N14 se registra un componente positivo Pm' y otro negativo Nm'. El componente N18 se clasificó según Mauguière et al [29] cuando se empleó un filtro de corte bajo de 0,5 Hz.

Los potenciales evocados visuales y el electroretinograma [18,27,28]

Los PEV y el ERG para la estimulación por LED se obtuvieron en un mismo montaje. Fueron aplicados estímulos monoculares a una frecuencia de 2/s. Para los PEV se conformó una derivación Fz-Oz (sistema internacional 10-20) y, para el ERG, una lente de contacto corneal (Work & Shop) se refirió a Fz. Tanto para los PEV como para el ERG se formó una derivación adicional, pero con una referencia no cefálica, es decir, en la piel que cubre la apófisis de la séptima vértebra cervical (C7). Excepto la lente de contacto corneal, el resto de los electrodos empleados fueron de aguja (monopolares). El ojo estimulado se mantenía abierto por la presencia de la lente corneal. Las señales registradas se amplificaron (x 100.000) y se filtraron entre 0,5 y

100 Hz Se comprobó la repetitividad de los potenciales mediante al menos dos registros, de 200 estímulos cada uno (en algunos casos se aplicaron hasta 1000 estímulos). No se llevó a cabo adaptación a la oscuridad ni se usaron medicamentos para dilatar la pupila.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis intra-individual en cada uno de los casos estudiados. En cada registro se realizó una prueba para comprobar si estaba presente o no un determinado componente de los potenciales evocados, con el empleo de todos los segmentos dentro de cada sujeto y realizando una prueba estadística de media contra cero, mediante el estadígrafo t-Student punto a punto, y a través del cálculo de la distribución empírica obtenida por permutaciones.

En la muestra de pacientes se calculó el potencial evocado promedio en cada derivación. Estos registros fueron evaluados por un experto y se determinaron las latencias y amplitudes donde el potencial reflejaba un valor máximo o mínimo de amplitud. En los casos en los que no se observó el potencial a la amplitud se le otorgó el valor cero y a la latencia el máximo valor. Esto se realizó para cada componente de los potenciales. Después se realizó una prueba estadística para determinar si la media de las amplitudes para cada potencial tenía media igual cero, para cada derivación.

Estos procedimientos permitieron comprobar estadísticamente la ausencia o preservación de determinados componentes de los potenciales, que caracterizaban los patrones electrofisiológicos descritos en el estado de ME.

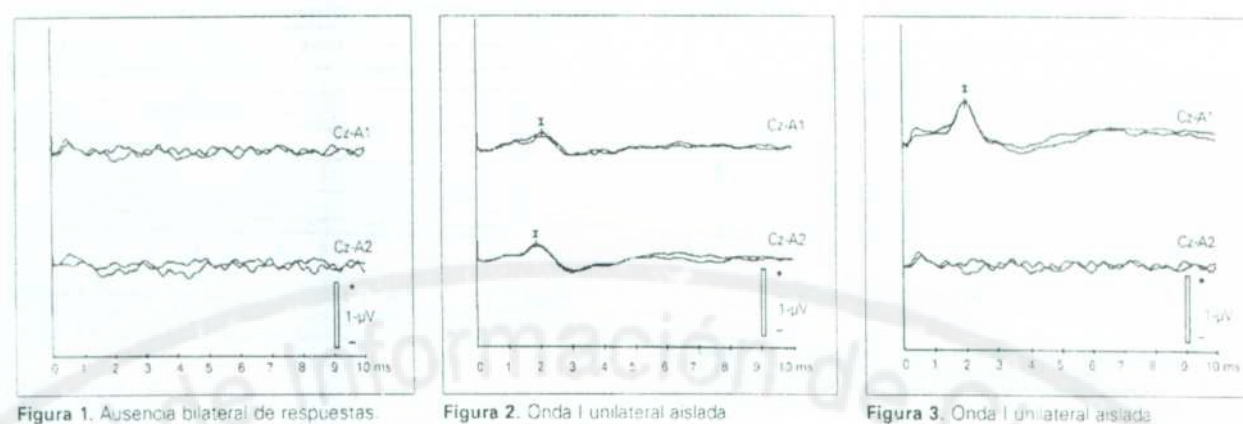
RESULTADOS

Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico

Se identificaron tres patrones característicos para los PEATC, como se muestra, respectivamente, en las figuras 1, 2 y 3.

- a) Ausencia bilateral de respuestas, 73,34% (Fig. 1)
- b) Onda I bilateral aislada, 16,66% (Fig. 2)
- c) Onda I unilateral aislada, 10,00% (Fig. 3)

La ausencia bilateral de respuestas (Fig. 1) fue el patrón de los PEATC con más frecuencia encontrado en los enfermos.



En todos los pacientes con presencia de onda I, unilateral o bilateral, la latencia de dicha onda estuvo siempre significativamente prolongada. Por otro lado, la amplitud de esta onda presentó un incremento significativo en 7 pacientes. A 5 de los casos con preservación de la onda I se les realizaron registros seriados después de que el diagnóstico de ME estaba establecido. Ello permitió comprobar una progresión gradual de la latencia de la onda I hasta la desaparición de dicho componente. Un ejemplo se muestra en la figura 4, en la cual se comprueba que ya a las 23:29 h aparece un registro dudoso de la onda I. Además se halló en los 5 pacientes antes mencionados -y a los cuales se les realizaron registros seriados una correlación negativa con significación estadística de la latencia de la onda I, tanto con la temperatura corporal (rectal), como con la frecuencia cardíaca (Figs. 5 y 6). Las ondas II, III, IV y V de los PEATC no se registraron en ningún enfermo.

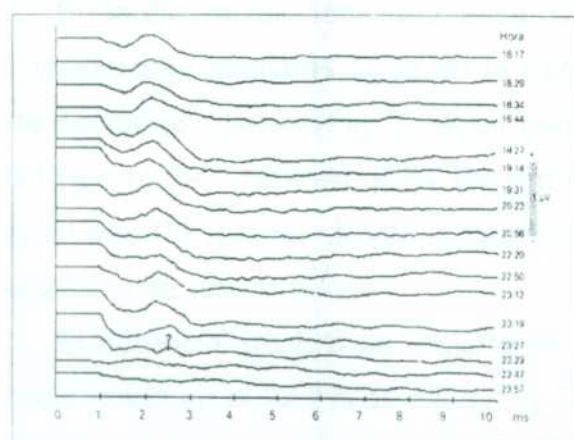
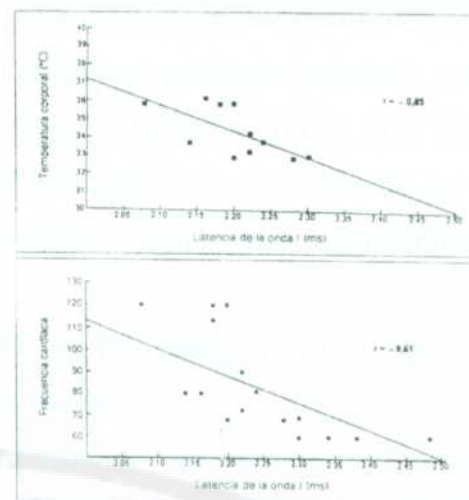


Figura 4. Registro secuencial de la onda I. Se observa una prolongación progresiva de latencia de la onda I, hasta la desaparición de dicho componente. A las 23:29 h aparece un registro dudoso de la onda I.



Figuras 5 y 6. Correlación de la latencia de la onda I con la temperatura corporal. Se halló una correlación estadística significativa negativa de la latencia de onda I, tanto con la temperatura, como con la frecuencia cardíaca.

Potenciales somatosensoriales de corta latencia

El patrón de los PESCL en la ME se ejemplifica en la figura 7. El componente N20 y los potenciales corticales más tardíos no se registraron en ningún enfermo, por lo que no se obtuvo respuesta en la derivación C3' o C4'-Fpz; (primer canal).

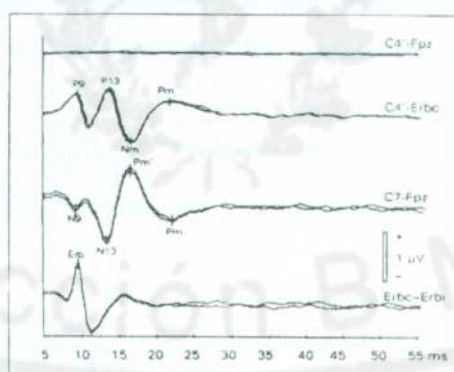


Figura 7. Patrón de los potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia en la muerte encefálica. Ausencia de la onda N20 y de los potenciales corticales más tardíos en la derivación C4'-Fpz, y preservación de los denominados potenciales subcorticales en el resto de los canales.

En la derivación céfalo-no céfálica, C3¹ o C4' contra Erb contralateral (ErbC), el componente P9 se registró en el 100% de los casos, P11 en el 60,7%, P13 en el 71,4%, P14 en el 12,5%, Nm en el 35,7% y Pm en el 28,6% de los pacientes. La latencia de P9 estuvo significativamente prolongada en el 22,2% de los pacientes (Fig. 7, segundo canal).

En la derivación cervico-cefálica (C7-Fpz) se encontraron componentes que podían considerarse similares a los de la derivación céfalo-no cefálica (segundo canal), pero de polaridad inversa (Fig. 7, tercer canal). Se registró N9 en el 100%, N11 en el 68,9% N13 en el 89,7 N14 en el 24,1% Pm en el 82,8% y Nm' en el 72,9% de los casos. Al igual que P9 (primer canal), la latencia de N9 estuvo aumentada significativamente en el 22,2% de los enfermos.

El potencial de Erb se registró en el 100% de los casos, pero su latencia estuvo prolongada en el 22,2% de ellos (Fig. 7, cuarto canal).

En varios de los enfermos se encontró una disociación consistente en que algunos de los componentes desaparecían en la derivación céfalo-no cefálica, mientras que estaban aún presentes en la derivación cervico-cefálica. Esta disociación se encontró en el 10,3% para P11 — N11, en el 20,7% para P13-N13, en el 13,8% para P14-N14, en el 41,4 % para Nm-Pm' y en el 37,9% de los enfermos para Pm-Nm. En la figura 8, puede observarse como dos registros seriados de PESCL en un caso permitieron demostrar que los componentes después de P9-N9 desaparecían en la derivación céfalo-no cefálica a las 10:23 h (primer y segundo canal), mientras que, a las 15:12 h, dichos componentes estaban aún presentes en la derivación cervico-cefálica (tercer y cuarto canal), pero con las amplitudes reducidas.

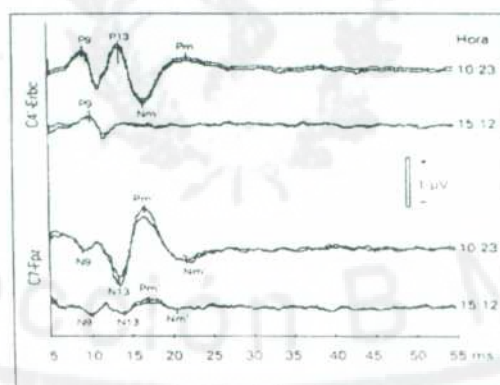


Figura 8. Estudios seriados de potenciales evocados somatosensoriales. Dos registros seriados de PESCL demuestran que los componentes después de P9-N9 desaparecen primero en las derivaciones céfalo-no cefálicas, mientras están aún presentes en el canal cervico-cefálico, pero con las amplitudes reducidas.

Para una mejor comprensión de la disociación en la desaparición de los componentes, se emplearon en 6 casos derivaciones adicionales: Fpz-Erb (cefálica-no cefálica) y C7- Erb (medular). En un caso no se registró ningún componente después de P9-N9 en las cuatro derivaciones (Fig.9).

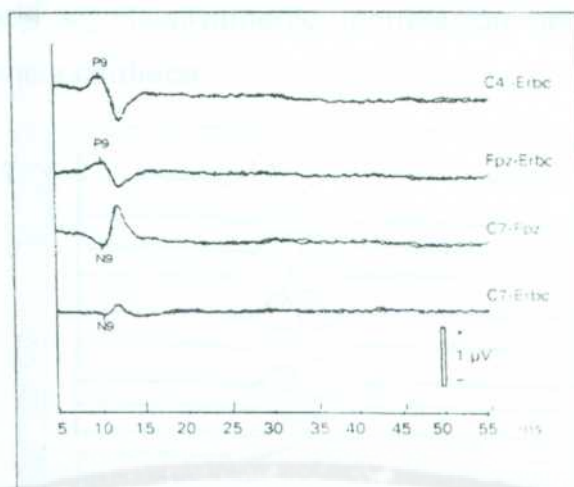


Figura 9. Ausencia de componentes después de N9/P9. No se registra ningún componente después de P9-N9 en las cuatro derivaciones.

En la figura 10 se presentan registros comparativos con filtros de corte bajo de 0,5 y 100 Hz, respectivamente, para la derivación C4'-Erbc, y estimulación ipsilateral del nervio mediano. Con el filtro de corte bajo en 100 Hz, después de P14, se registran los componentes Nm y Pm. Con un filtro de corte bajo de 0,5 Hz se registra una onda negativa con latencia de 25,1 ms, con una deflexión positiva en la parte media de dicha onda, así como varias muescas, que se clasificó como el componente N18.

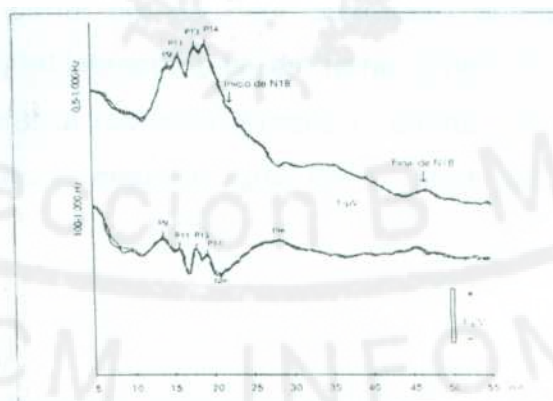


Figura 10. Registros con diferente ancho de banda. Se presentan registros comparativos con filtros de corte bajo de 0,5 y 100 Hz, respectivamente, para la derivación C4'-Erbc, y estimulación ipsilateral del nervio mediano. Con el filtro de corte bajo en 100 Hz, después de P14, se registran los componentes Nm y Pm. Con un filtro de corte bajo de 0,5 Hz, se registra el componente N18.

Por otro lado, en 11 enfermos a los cuales se les realizaron estudios seriados tras establecerse el diagnóstico de ME, se pudo comprobar que la latencia del potencial de Erb tendía a aumentar progresivamente en el tiempo (un ejemplo se muestra en la figura 11). Además, se comprobó en 2 de estos casos que la latencia del potencial de

Erb se correlacionaba significativamente (correlación negativa) con la temperatura rectal y con la frecuencia cardíaca.

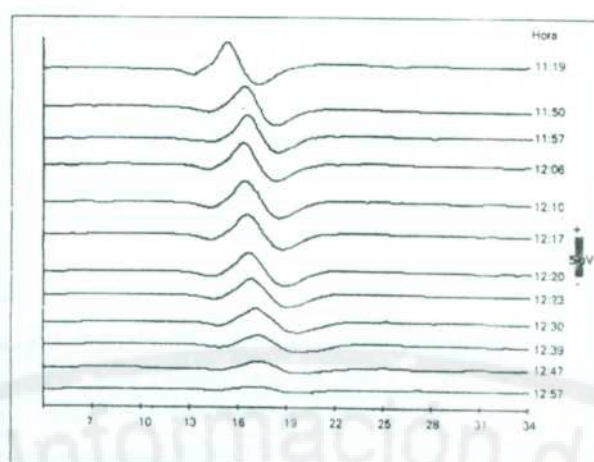


Figura 11. Registros seriados del potencial de Erb. Se aprecia un aumento progresivo de la latencia del potencial de Erb.

Los potenciales evocados visuales y el electrorretinograma

Se encontró en todos los casos un patrón electrofisiológico característico (Fig. 12). Cuando se empleó una referencia cefálica (Fz) para la obtención tanto del ERG como de los PEV (primer y segundo canal), las ondas a y b del ERG estaban presentes, mientras que en el canal de los PEV aparecían ondas de polaridad inversa, de morfología similar e igual latencia, pero de menor amplitud a las del ERG. Al emplearse una referencia no cefálica (canales tercero y cuarto), la morfología y la latencia del ERG no se modificaban, mientras que en el canal de los PEV no se observaba respuesta.

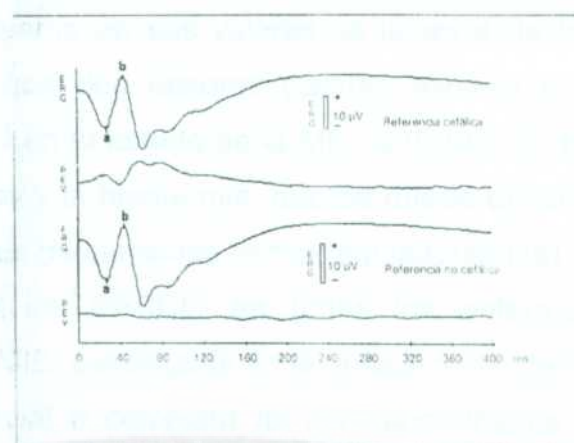


Figura 12. Patrón de los PEV y el ERG en la muerte encefálica. Cuando se emplea una referencia cefálica (Fz) para la obtención tanto del ERG como de los PEV (primer y segundo canal), las ondas a y b del ERG están presentes, mientras que en el canal de los PEV aparecen ondas de polaridad inversa, de morfología similar e igual latencia, pero de menor amplitud a las del ERG. Al emplearse una referencia no cefálica (canales tercero y cuarto) la morfología y la latencia del ERG no se modifican, mientras que en el canal de los PEV no se observa respuesta.

DISCUSION

Varios autores han descrito el uso de los potenciales evocados multimodales y del ERG en la evaluación de la ME, pero existen controversias acerca de la utilidad de estas técnicas en este sentido [8,12,16-18,20-44],

En relación con los PEATC, la mayoría de los autores han encontrado patrones similares a los del presente trabajo: ausencia bilateral de respuestas y onda I aislada (unilateral o bilateral). La ausencia bilateral de respuestas es el patrón más frecuentemente hallado por diferentes autores [23,45] al igual que por nosotros [16,18,22,24],

De acuerdo con nuestros resultados, el hecho de que distintos autores [23,45] a partir de un registro único hayan señalado diferentes porcentajes de preservación de la onda I, se podría explicar por las diferencias en los períodos de evolución de sus enfermos, ya en el estado de ME. Tras la instalación de la ME, con la consiguiente ausencia de circulación intracraneana, a medida que pasa el tiempo, la neurosis y la hipoxia pueden provocar una disfunción progresiva de la cóclea y del nervio estatoacústico, hasta la desaparición total de la onda I [16,18],

En todos los casos en que se registró la onda I en los PEATC, su latencia estuvo significativamente prolongada [16]. Otros autores han obtenido resultados similares [46], También se halló una correlación negativa de la latencia de la onda I con la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca; es decir, a medida que estas variables

fisiológicas disminuyeron en sus valores, la latencia de la onda I tendió a aumentar [16,18], De modo que dos factores podrían explicar el aumento progresivo de la latencia de la onda I en el estado de la ME: la disfunción progresiva de la cóclea y del nervio estatoacústico y la hipotermia, que se puede encontrar en los enfermos en ME por el deterioro de los mecanismos termorreguladores [16].

Con relación a los PESCL, en todos los enfermos se encontró un patrón característico en la MIE, consistente en la desaparición de los componentes corticales y la preservación parcial o completa de los denominados componentes subcorticales [18,25], En varios enfermos se encontró, además, una interesante disociación caracterizada por la desaparición de determinados componentes en la derivación céfalo-no cefálica, mientras estaban aún presentes en la derivación céfalo-cervical [18], En los registros seriados de un paciente se pudo observar que todas las ondas después de P9-N9 desaparecían primero en las derivaciones céfalo-no cefálicas, mientras que aún persistían en los canales cervico-cefálico y medular.

Para discutir este aspecto se hace necesario considerar el uso de diferentes filtros de corte bajo en los amplificadores de registro. Cuando el filtro de corte bajo se eleva de 1 o 5 hasta 100 o 150 HZ, aparecen otros componentes al filtrarse de las ondas lentas (baja frecuencia) y se hace posible una mejor visualización de los componentes más tempranos [25,26,47], Además, se ha señalado que estos componentes son estables en sujetos normales y que pueden ser, por tanto, de utilidad en estudios clínicos [25,26,47,48], Otros autores, sin embargo, han planteado que los filtros analógicos de corte bajo pueden distorsionar o crear falsos componentes por un cambio de fase no lineal [49], No obstante, para la obtención de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral se emplea un filtro de corte bajo de alrededor de 100 Hz que elimina las ondas lentas y permite una mejor visualización de los componentes [25],

Los componentes Pm-Nm' y Nm-Pm', que se registraron en nuestros enfermos en ME al emplearse filtros de corte bajo de 100 Hz, son estables en sujetos normales [47] y en enfermos comatosos [50-52], por lo que concluimos que son componentes somatosensoriales verdaderos [25,47],

La mayoría de los autores emplean filtros de corte bajo entre 1 y 5 Hz, por lo que no se ha desarrollado una nomenclatura sistemática para nombrar los componentes que aparecen con filtros de corte bajo de alrededor de 100 Hz. Por ejemplo, el componente

N16 descrito por Maccabee et al [53] se corresponde con el potencial Nm de King y Green [26]. Maccabee et al [53] describieron 11 componentes sucesivos con filtros de corte bajo de 300 Hz. Yasuhara et al [54] señalaron la utilidad de usar filtros de corte bajo elevados para eliminar las frecuencias bajas asociadas a la onda P9, lo que le permitió describir dos subcomponentes: P9a y P9b. Rossini et al [55] y McKay y Galloway [56] describieron la presencia de pequeños componentes en los potenciales evocados somatosensoriales espinales con filtros de corte bajo elevados.

Consideramos que los componentes Nm-Pm 'y Pm-Nm' son componentes de campo lejano que aparecen cuando la onda N18 es filtrada por los filtros de corte bajo de 100 Hz [25]. En sujetos normales, el uso de referencia no cefálica permite diferenciar el componente N18, que presenta una distribución de la onda N20 extendida a todo el cráneo, la cual se localiza en la región parietal contralateral al lado de estimulación [26], Es decir N18 es el único componente negativo que se registra después de P13-P14, en el lado ipsilateral al estímulo, al emplearse filtros de corte bajo alrededor de 1 Hz [25,26,57], El componente N18 es un potencial negativo de una duración aproximada de 20 ms, que presenta varias muescas en su morfología, y un subcomponente positivo con una latencia que oscila entre 21 y 25 ms [26],

Anziska y Cracco [58] describieron en un caso diagnosticado de ME la preservación del componente N17-N18, pero Chiappa [59] critico, este resultado pues, según su experiencia, el registro de N18 demuestra un tálamo funcionalmente activo, lo que excluye el diagnóstico de ME. Además, Chiappa [59] señaló que los pacientes en ME pueden presentar un componente 'N18 aparente', que no es más que un potencial negativo generado en la unión cérvico-bulbar, que se visualiza por la ausencia de P14, N18, N19 (N20 para la mayoría de los autores) y P22.

No obstante, cuando empleamos un filtro de corte bajo de 0,5 Hz en este trabajo, encontramos un componente negativo que cumplía con las características descritas por Mauguière et al [27] para la clasificación de N18, en cuanto a latencia y morfología, incluso con la presencia de varias muescas y un subcomponente positivo.

Para discutir si N18 puede ser registrado en pacientes en ME, se hace necesario discutir el origen de los posibles generadores de este potencial. Desmedt y Cheron [60] sugirieron que N18 se genera por actividad eléctrica subcortical, posiblemente por potenciales talámicos tardíos, o por potenciales de acción generados en la porción inferior de los axones talamocorticales. Para Mauguière et al [27], N18 es producto de

múltiples generadores localizados profundamente en el tronco encefálico y no en el tálamo.

Urasaki et al [61] apuntaron que N18 se genera en el tronco encefálico entre la porción superior de la protuberancia y el mesocéfalo, y no en el tálamo. Sonno et al [62] concluyeron que al menos una parte significativa del potencial N18 es generada por debajo de la protuberancia (probablemente en la médula espinal), o a niveles superiores en vías extralemniscales. Tomberg et al [57] sugirieron un origen en el bulbo raquídeo para dicho potencial.

Varios autores, al emplear anchos de banda amplios (filtros de corte bajo de alrededor de 1 Hz), han observado una disociación de los componentes N13 o P13 (derivación cérvico-cefálica) y de P13-P14 (céfalo no cefálica) en diferentes enfermedades neurológicas, por lo que afirman que ambos componentes tienen dos o múltiples generadores, ubicados posiblemente en segmentos cervicales de la médula espinal y en tronco encefálico [33,54-56], Belsh y Chookroverty [63] sugirieron dos componentes, uno rostral (tronco encefálico) y otro caudal (médula espinal cervical) para dichos componentes. Asimismo, Urasaki et al [61] apuntaron que P14 puede tener dos componentes de diferente naturaleza, en las fibras aferentes primarias que llegan al núcleo cuneatus y en las neuronas de dicho núcleo.

A partir de estas publicaciones se puede inferir que P13-P14 y N18 no son de origen unitario, sino que reflejan actividad subcortical a partir de múltiples generadores ubicados profundamente. Los generadores rostrales de N18 se localizan probablemente en la porción superior del tronco encefálico y/o el tálamo. Un aspecto crucial es la localización de los generadores caudales. Según Sonno et al [62] y Tomberg et al [57], al menos una parte importante de N18 es generada por debajo del nivel de la protuberancia. Nuestros resultados, que mostraron la preservación de N18 en pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de ME, permiten sugerir que una parte importante de N18 se genera en la porción más inferior del bulbo raquídeo (núcleos de la columna dorsal) y/o la médula espinal cervical.

En este trabajo se empleó un filtro de corte bajo de 100 Hz para las derivaciones céfalo-no cefálica y cérvico-cefálica, pues los componentes P9-N9, P11-N11, P13-N13 y P14-N14 se definen con más claridad [25,47]. Con esta metodología hallamos una disociación en ambas derivaciones no sólo para P13-N13 y P14-N14, sino también para los restantes componentes Pm-Nm' y Nm-Pm¹. Nuestros resultados permiten

sugerir que los componentes después de P14-N14 tienen dos o múltiples generadores ubicados a distintos niveles: rostralmente, en el tronco encefálico y caudalmente, en la porción más inferior del bulbo raquídeo (núcleos de la columna dorsal) y/o en la porción superior de la médula cervical [18,25,57],

Sin embargo, esta disociación se encontró sólo para una parte de nuestros enfermos. Se mostró un caso en el que registros sería dos mostraron cómo todos los componentes después de P9 desaparecían en los canales cefálico-no cefálicos, mientras se preservaban en la derivación cervico-cefálica. Se puede concluir que la presencia o no de esta disociación depende del momento en que se realice el estudio neurofisiológico con relación al tiempo de evolución clínica, ya en el estado de ME [25]. Tal parece que se necesita un tiempo para que la isquemia y la anoxia destruyan los generadores caudales de los componentes somestésicos. Buchner et al [64] mostraron cómo P14 se podía registrar en la derivación no cefálica hasta 5 horas después de haberse diagnosticado la NIE, por lo que sugirieron que si sólo desaparece el funcionamiento del generador rostral, este componente se puede aún registrar en la derivación cervico-cefálica, debido a la actividad del generador caudal (médula espinal cervical). Estos autores también consideraron que la persistencia del generador caudal indica que cierta actividad eléctrica residual puede preservarse en la porción inferior del bulbo raquídeo por algún tiempo tras haberse instalado el estado de ME. Urasaki et al [61] encontraron que P14 puede estar presente, aunque con bajo voltaje, aún después de un paro cardíaco. Recientemente, Wagner [33,65], mediante el empleo de electrodos nasofaríngeos, señalaron que hay evidencias de que los generadores rostrales y caudales de P14 se afectan de manera diferente en la ME, ya que resulta en una abolición del generador rostral, manteniéndose activo el generador caudal por un determinado período de tiempo. Este autor consideró que la preservación del generador caudal en la ME se debe a la persistencia de actividad eléctrica residual en la porción inferior del bulbo raquídeo. Por otro lado, Chiappa [59,66] señaló que la unión cervico-bulbar puede considerarse como una interfase entre la circulación sanguínea extra e intracraneal, que puede explicar la permanencia de actividad funcional de esta región en la ME, por algún tiempo.

Podemos concluir que el hecho de encontrar la disociación antes señalada, caracterizada por que la desaparición de los componentes después de P9-N9 más tempranamente en las derivaciones céfalo-no céfálicas, se deba al tiempo transcurrido

entre el registro de los potenciales evocados y el momento en que se estableció la ME en los enfermos.[25]

En nuestra serie de pacientes se registró el potencial de Erb y los componentes P9-N9 en el 100% de los casos, lo cual coincide con lo comunicado por otros autores [36,40,67], Se ha considerado que el aumento de latencia de ambos componentes se debe a una reducción en la velocidad de conducción sensitiva periférica por el 'shock' y la baja temperatura corporal [25,67,68], Presentamos un ejemplo en el cual registros seriados mostraron cómo la latencia del potencial de Erb aumentaba progresivamente. También se demostró una correlación significativa de la latencia del potencial de Erb con la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca. Esto apoya la explicación de que el aumento de la latencia de este potencial está relacionado tanto con el 'shock' como con la baja temperatura corporal, que se establecen frecuentemente en la ME.

Está bien establecido que el ERG puede persistir durante un período relativamente largo aún después de eliminar todo soporte ventilatorio a los enfermos, por lo que distintos autores han sugerido que la retina recibe suficiente riego sanguíneo por la carótida externa y que es más resistente a la anoxia que la corteza cerebral [21,69], Por tanto, varios investigadores afirman que el ERG no es útil para el diagnóstico de la ME [21],

Por otro lado, mientras la ausencia de respuestas corticales en los PEV se ha tomado como un elemento para el diagnóstico de la ME, existen contradicciones sobre si el ERG puede también registrarse en región occipital [28,29,69],

En nuestro estudio, el registro simultáneo de los PEV y del ERG nos permitió comprobar que con el empleo de una referencia no cefálica no se producían cambios ni en la morfología ni en la latencia del ERG, mientras que en el canal de los PEV no se observaba respuesta. Según este hecho, podemos afirmar que en las vías visuales de pacientes en el estado de ME sólo persiste actividad eléctrica en la retina, lo cual constituye por tanto un patrón electrofisiológico característico de este estadio [28,29], En otras modalidades de potenciales evocados se ha sugerido el empleo de ambas referencias para dilucidar los generadores de los diferentes componentes [20,25,27,33,36,40,60-68],

En general, se encontraron patrones característicos para los PEM y el ERG en nuestros pacientes con el diagnóstico de ME. Para los PEATC, una ausencia de respuestas o la presencia unilateral o bilateral de las ondas I y II puede ser un indicador

de la ME [16,18], Con respecto a los PESCL, la ausencia de los potenciales corticales con la preservación total o parcial de los denominados potenciales subcorticales fue un patrón estable en todos los casos [18,25], En los PEV y el ERG, el uso de referencias cefálica y no cefálica permitió demostrar que en las vías visuales de enfermos en ME, la actividad bioeléctrica está confinada a la retina, lo que a su vez constituyó un patrón característico [18,28,29],

Sin embargo, la aplicación de una batería de pruebas y no de técnicas aisladas indudablemente permite optimizar el estudio electrofisiológico, y aumentar la confiabilidad diagnóstica [18,22,70], Por ejemplo, si se encuentra una ausencia bilateral de respuestas para los PEATC, que ha sido el patrón más frecuentemente hallado por diferentes autores [16,23,45], en un enfermo cuya anamnesis es pobre este hecho puede inspirar dudas sobre si dicho enfermo padecía previamente de una sordera o si presentaba lesiones de la cóclea y/o el nervio estatoacústico, o un hemotímpano [16], No obstante, si en este paciente se obtienen además los patrones descritos para los PESCL [25], así como para los PEV y el ERG [28,29], entonces podemos aceptar que la ausencia bilateral de respuestas de los PEATC es un indicador de la ME [16,18,70], Un análisis similar se puede hacer con el resto de las pruebas, pues en el canal de los PEV se registraban ondas que demostramos se debían a la contaminación por la actividad electroretinográfica pero sólo se pudo comprobar combinando los PEV con el ERG [28,29], Tampoco la aplicación del ERG aisladamente es útil para el diagnóstico de la ME, pues sus componentes persisten aún después de eliminar todo soporte ventilatorio mecánico [21,28,29,69]; sin embargo, en conjunto, con los PEV brinda un patrón característico de la ME [28,29], Si bien hay autores que niegan la utilidad de los PESCL para este diagnóstico [58], ya que aún se discute el origen de algunos de sus componentes [20,25,33,36,40,68], los patrones encontrados en todos nuestros casos son un indicador de la ME, lo cual se reafirma al hallarse además los otros patrones descritos para el resto de las pruebas de la batería [25],

Las ventajas de considerar una batería de pruebas se incrementan indudablemente por la resistencia de los PEM y el ERG a la hipotermia, al empleo de barbitúricos, anestésicos, a intoxicaciones por diferentes fármacos, a la anoxia, etc. [12,13,16-18,20], Este hecho es de vital importancia para eliminar los tiempos de observación requeridos para establecer el diagnóstico definitivo de la ME (6 a 24h), como es exigido por la gran mayoría de las escuelas [1,3,4,8-15,17] para evitar errores

diagnósticos, principalmente cuando no se pueden excluir las condiciones antes señaladas [8,12,17],

Por todo lo anteriormente expuesto, consideramos que la aplicación de una batería de pruebas compuesta por los PEM y el ERG, por supuesto en unión de la evaluación clínica y de otros exámenes confirmatorios como el EEG, permite eliminarlos períodos de observación requeridos para establecer un diagnóstico definitivo de la ME [8,12,17,22], Este hecho es un requisito indispensable para la obtención de órganos viables para la trasplantología [19] y, por otro lado, está vinculado estrechamente a la dignidad misma del hombre, su derecho a vivir y a morir dignamente [5],

Queremos expresar, además, que al diagnosticar la ME de una forma responsable y certera, con los recursos que nos proporciona el desarrollo tecnológico actual, se puede lograr que esos enfermos, con lesiones encefálicas irreversibles, fallecidos, se conviertan en donantes de órganos viables para otros pacientes a quienes la trasplantología sí puede brindar esperanzas reales de vida [19],

CONCLUSIONES

1. Se definen patrones característicos de la ME, para las distintas técnicas.
2. La aplicación de los potenciales evocados multimodales y del electrorretinograma como partes de una batería de pruebas y no como técnicas aisladas, al estudio de la ME, permite optimizar el estudio electrofisiológico, y aumentar la confiabilidad diagnóstica.
3. Mediante la aplicación de esta batería de pruebas se pueden eliminar los períodos de observación requeridos para establecer el diagnóstico definitivo de la ME, aspecto eminentemente humano y primordial para la obtención de órganos viables para la trasplantología.

BIBLIOGRAFIA

1. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia: FA Davis; 1980.
2. Pallis C. Brainstem death. In Braakman R, ed. Handbook of Clinical Neurology: Head Injury. Amsterdam: Elsevier Science Publisher; p. 441-96.
3. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioral Research: Defining Death. Medical legal and ethical issues in the determination of death. Washington, DC: US Government Printing Office; 1981
4. Guidelines for the Determination of Brain Death. Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 1981; 246: 2184-6.
5. Machado C. A new definition of death based on the basic mechanisms of consciousness generation in human beings. En Machado C, ed Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science, 1997;p. 57-66.
6. Halevy A, Brody B. Brain death: reconciling definitions, criteria and tests. Ann Int Med 1993; 119: 519-25.
7. Bernat JL. On the definition and criterion of death. Ann Int Med 1981; 94: 389-94.
8. Machado C. Criterios cubanos para el diagnóstico de la muerte encefálica. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 1992.
9. 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 1968; 205: 85-8.
10. Walker AE. An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. JAMA 1977; 237: 982-6.
11. Ingvar DH, Widen L. Brain death: summary of a symposium. Lakartidningen 1972; 69: 3804-14.
12. Machado C, Garcia A. Guidelines for the determination of brain death. En Machado C, ed. Brain Death Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science, 1997;p. 75-80.

13. Black PMcL. Criteria of brain death. Review and comparison. Post grad Med 1975; 57: 69-74.
14. Ouaknine G. Bedside procedures in the diagnosis of brain death. Resuscitation 1975; 4: 159-77.
15. Jennett B, Gleave J, Wilson P. Brain death in three neurosurgical units. Br Med J 1981; 282: 533-9.
16. Machado C, Valdés P, Garcia-Tigera J, et al. Brainstem auditory evoked potentials and brain death. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 80:392-8.
17. Machado C, Garcia-Tigera J, García O, et al. Muerte encefálica. Criterios diagnósticos. Rev Cub Med 1991; 30: 181-206.
18. Machado C. Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for an early diagnosis of brain death. J Neurosurg Sci 1993; 37: 125-31.
19. Council Report. Organ Donor Recruitment. Council on Scientific Affairs. JAMA 1981; 246: 2157-8.
20. Guérit JM. Evoked potentials: a safe brain-death confirmatory tool. Society & Medicine 1992; 4: 233-43.
21. Wilkus P, Chatrian G, Letich E. The electroretinogram during terminal anoxia in humans. Electromyography Clin Neurophysiol 1971 ;31: 537-46
22. Machado C. Early diagnosis of brain death. Clinical Intensive Care 1992; 3 (Suppl): 116.
23. Starr A. Auditory brainstem responses in brain death. Brain 1976; 99: 543-54.
24. Machado C. An early approach to brain death diagnosis using multimodality evoked potentials and electroretinography. Minerva Anesthesiol 1994; 60: 573-7.
25. Machado C, Valdes P, Garcia O, et al. Short latency somatosensory evoked potentials in brain-dead patients using restricted low cut filter setting. J Neurosurg Sci 1993; 37: 133-40.
26. King DW, Green JB. Short latency somatosensory potentials in humans Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979; 46: 702-8.
27. Mauguière F, Desmedt JE, Courjon J. Neural generators of N18 and P14 far-field somatosensory evoked potentials studied in patients with thalamus or thalamocortical radiations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1983; 56: 283-92.
28. Machado C, Santiesteban R, Garcia O, et al. Visual evoked potentials and electroretinography in brain-dead patients. Doc Ophthalmol 1993; 84: 89-46.

29. Machado C, Santiesteban R, Garcia-Tigera J, et al. Potenciales evocados visuales y el electroretinograma en la muerte encefálica. *Rev Cub Oftalmol* 1991; 4: 117-24.
30. Engelhardt W. Stellenwert des Elektro-neurophysiologischen Monitorings auf der Intensivstation. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 1999; 58: 3642.
31. Wada S. Brainstem auditory evoked potential. *Nippon Rinsho* 1997; 55 (Suppl 1): 368-70.
32. Shiogai T, Saito I. Ancillary studies in the determination of brain death. *Nippon Rinsho* 1997; 55 (Suppl 1): 301-9.
33. 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* 1996; 119: 1507-21.
34. Kaukinen S, Makela K, Häkkinen VK, et al. Significance of electrical brain activity in brainstem death. *Intensive Care Med* 1995; 21: 76-8.
35. Litscher G, Schwarz G, Kleinert R. Brainstem auditory evoked potential monitoring. Variations of stimulus artifact in brain-death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 413-9.
36. Facco E, Giron GP. Multimodality evoked potentials in coma and brain death. *Minerva Anesthesiol* 1994; 60: 593-9.
37. Nuwer MR. Electroencephalograms and evoked potentials. Monitoring cerebral function in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurg Clin N Am* 1994; 5: 647-59.
38. Shiogai T, Takeuchi K. Multimodal neuromonitoring in impending brain death. *Minerva Anesthesiol* 1994; 60: 583-8.
39. Ciritella P. Morte cerebrale: fisiopatologia ed attuali orientamenti diagnostici. *Minerva Anesthesiol* 1993; 59: 505-18.
40. Facco E, Munari M, Baratto F, et al. I potenziali evocati nella diagnosi di morte cerebrale. *Minerva Anesthesiol* 1993; 59 (Supl 3): 71-4.
41. Schmitt B, Simma B, Burger R, et al. Resuscitation after severe hypoxia in a young child: temporary isoelectric EEG and loss of BAEP components. *Intensive Care Medicine* 1993; 19: 420-2.
42. Wagner W, Ungersbock K, Perneczky A. Preserved cortical somatosensory evoked potentials in apnoeic coma with loss of brain-stem reflexes: case report. *J Neurol* 1993; 240: 243-8.

- 43 Kaga K, Uebo K, Sakata H, et al. Auditory and vestibular pathology in brainstem death revealed by auditory brainstem response. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1993; 503: 99-103.
- 44 Fauvage B, Combes P. Isoelectric electroencephalogram and loss of evoked potentials in a patient who survived cardiac arrest. *Crit Care Med* 1993; 21: 472-5.
- 45 Goldie WD, Chiappa KH, Young RR, et al. Brainstem auditory and short latency somatosensory evoked responses in brain death. *Neurology* 1981; 31: 248-56.
- 46 García-Larrea L, Bertrand O, Arnu F, et al. Brainstem monitoring. II. Preterminal BAEP changes observed until brain death in deeply comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 446-57.
- 47 Machado C, Wagner A., Coutin P, et al. Potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia II. Tiempo de conducción central. Resultados en sujetos normales. *Rev Hosp Psiquiátrico de La Habana* 1988: 211 -21.
- 48 Maccabee PJ, Pinkhasov EI, Cracco RQ. Short latency somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation: effect of low frequency filter. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 55: 34-44
- 49 Boston JR, Ainslee PJ. Effects of analog and digital filtering on brain stem auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 48: 361-4.
- 50 Machado C, Román JM, García-Tigera J, et al. Utilidad de los potenciales auditivos de tronco encefálico y somatosensoriales de corta latencia en el neuromonitoreo. *Acta Médica (La Habana)* 1990; 1: 95-108.
- 51 Machado C. An early prediction of the clinical course in cerebrovascular coma by evoked potentials. En Kimura J, Shibasaki H, eds. *Recent Advances in Clinical Neurophysiology (Proceedings of the Xth Congress of EMG and Clinical Neurophysiology)*. Amsterdam: Elsevier Science, 1996;p. 402-96.
- 52 Machado C. Early prediction of the clinical course in comatose patients by evoked potentials. *Neurology* 1996; 46: P02-9.
- 53 Maceabee PJ, Pinkhasov EI, Cracco RQ. Short latency somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation: effect of low frequency filter. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55: 34-44.
- 54 Yasuhara A, Yamada T, Seki Y, et al. Presence of two subcomponents in P9 far-field potential following stimulation of the median nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77: 93-100.

55. Rossini PM, Cracco RQ, Cracco JB, et al. Short latency somatosensory evoked potentials to peroneal stimulation: scalp topography and the effect of different frequency filters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 540-52.
56. McKay WB, Galloway BL. Technological aspects of recording evoked potentials from the cauda equina and lumbosacral spinal cord in man. *Am J EEG Technol* 1979; 19: 83-96.
57. Tomberg C, Desmedt JE, Ozaki I, et al. Nasopharyngeal recordings of somatosensory evoked potentials document the medullary origin of the N18 far-field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 496-503.
58. Anziska B, Cracco R. Short latency somatosensory evoked potentials in brain dead patients. *Arch Neurol* 1980; 37: 222-5.
59. Chiappa KH. *Evoked potentials in Clinical Medicine*. First ed. New York: Raven Press; 1983. p. 133-4.
60. Desmedt JE, Cheron G. Non-cephalic recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 553-70.
61. Urasaki E, Wada S, Kadoya Ch, et al. Origin of scalp far-field N18 on SSEPs in response to median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77: 39-51.
62. Sonno M, Sakuta M, Shimpo Y, et al. Widespread N18 in median nerve SEP is preserved in a pontine lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 238-40.
63. Belsh JM, Chockroverty S. Short-latency somatosensory evoked potentials in brain-dead patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 75-8.
64. Buchner FI, Ferbert A, Hacke W. Serial recordings of median nerve stimulated subcortical somatosensory evoked potentials (SEPs) in developing brain death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69: 14-23.
65. Wagner W. SEP testing in deeply comatose and brain dead patients: the role of nasopharyngeal, scalp and earlobe derivations in recording the P14 potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 352-63.
66. Chiappa KH, ed. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. 2 ed. New York: Raven Press; 1990. p. 424-6

67. Facco E, Munari M, Toffoletto F. Dissociation between cervical N13 and scalp- far-field P13 recorded from brain-dead patients, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: S120.
68. Sociedad Española de Neurofisiología Clínica. *Diagnostico Neurofisiológico de Muerte Cerebral en la Donación de órganos*. Madrid: Saned; 1986.
69. Trojaborg W, Jorgensen EO. Evoked potentials in patients with isoelectrie EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35: 301-9.
70. Machado C. A contribution of multimodality evoked potenciáis and electroretinography for the early diagnosis of brain death. In Machado C ed. *Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death)*. Amsterdam: Elsevier Science, 1997;p 141-50.

Publicación # 4

Machado C y Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte. Resolución para la determinación y certificación de la muerte en Cuba Rev Neurol 2000 (En imprenta),

Resolución para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba

Autor: **Dr. Calixto Machado Curbelo**
Presidente

Coautores: **Miembros de la Comisión**

Dra. Mayda Abeledo Concepción
Lic. Carlos Álvarez Llobera
Dra. Rosa M. Aroche Jiménez
Dra. Irene Barrios Osuna
Dra. Alicia Marlén Basanta Montesinos
Dr. Ramón Begueria Santos
Dr. Armando Cabrera Rojo
Dra. Berta L Castro Pacheco
Lic. María E. Cobas Cobielles
Lic. Enma Cuspineda Bravo
Lic. Nicolás Fernández Montoto
Dr. Pedro Figueredo Rodríguez
Dr. Orlando D. García García
Lic. Tañía García Cabello
Dr. Nelson Gómez Viera
Lic. Carlos González Cabello
Dr. Noel González Jiménez
Dr. Jorge González Pérez
Dr. Armando González Rivera
Dr. Raúl Herrera Valdés
Dr. Jorge Lage Dávila
Dr. Alberto Martínez
Dr. Armando Pardo Núñez
Lic. Jesús Parets Gómez
Lic. Leonardo Pérez Gallardo

Dr. Jesús Pérez Nellar
Dra. Margarita Pons Rojas
Dr. Desiderio Pozo
Dra. Ibis Rojas Cáceres
Dr. José M. Román Murga
Dr. Héctor Roselló Silva
Dr. René Ruiz Armas
Dr. Aquilino Santiago Garrido
Lic. Sofía Sordo Berra
Dr. Roberto Suárez Mella
Dr. Rene Zamora Marín

Ciudad de La Habana

2002

Palabras claves: Muerte, Muerte encefálica, ley, funciones encefálicas, signos ciertos de la muerte, resolución, certificación

Resumen

Objetivo. En este trabajo se presenta *la Resolución 90 de Salud Pública* que regula la determinación y la certificación de la muerte en Cuba.

Desarrollo. La Resolución 90 de Salud Pública constituye un logro de gran impacto social en nuestro país, pues remite regular legalmente la Determinación y la Certificación de la muerte en todo el territorio nacional, fruto del trabajo de la Comisión Nacional organizada al efecto, que laboró por más de 10 años. Esta Resolución reúne una serie de aspectos novedosos a nivel internacional. Al legalizarse todos los aspectos vinculados con la determinación y la certificación de la muerte mediante una resolución ministerial (Ministerio de Salud Pública), y no por una ley emitida por el Parlamento, no se crean trabas para reevaluaciones y cambios futuros, según los avances científico-técnicos. En contraposición a la mayoría de legislaturas de todo el mundo, esta Resolución no regula la determinación de la muerte, y/o la muerte encefálica, vinculadas con los trasplantes de órganos, pues en realidad no se menciona la palabra “trasplantes” en ningún acápite de la resolución. Los criterios clínicos e instrumentales para la determinación de la muerte se agruparon según los conocidos “*signos ciertos de la muerte*”, pero con la inclusión de un signo cierto, basado en “*la pérdida irreversible de funciones encefálicas*”. Aunque se incluyeron como signos ciertos de la muerte, la ausencia irreversible de las funciones respiratorias y circulatorias, así como la presencia de signos cadavéricos, en las discusiones de la Comisión Nacional se concluyó que sólo existe una muerte del individuo, basada en “*la pérdida irreversible de funciones encefálicas*”. Los criterios clínicos e instrumentales para la determinación de la muerte, se adjuntan en 2 anexos de la Resolución, que deben ser revisados periódicamente por la Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte, de acuerdo con los avances científico-técnicos. Dentro de las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico de “*la pérdida irreversible de funciones encefálicas*”, se incluye una batería de pruebas conformada por los potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma, aspecto novedoso a nivel mundial

Conclusiones. La Resolución 90 de Salud Pública ofrece las bases legales para regular la determinación y la certificación de la muerte en Cuba.

Introducción

Durante siglos, la ausencia irreversible de la función cardio-respiratoria espontánea se consideró como determinante de la muerte del individuo.[1] Sin embargo, con el desarrollo de los Cuidados Intensivos, sobre todo a partir de la segunda mitad del presente siglo, fue posible suplir aquellas funciones reconocidas hasta ese momento como vitales.[2-5] Esto creó una verdadera revolución en el concepto de la muerte, cuando la atención se desplazó hacia definiciones basadas en considerar la pérdida definitiva de funciones integradas en el encéfalo.[4]

La contribución francesa en este sentido fue decisiva. A principios de 1959 un grupo de neurofisiólogos y neurocirujanos de Lyon,[5,6] describieron una condición que ellos llamaron: "*Muerte del sistema nervioso*", caracterizado por: coma apneico, ausencia de reflejos tendinosos y de tronco encefálico y un cerebro eléctricamente silente. Estos autores consideraron dicho estado como equivalente de las "*preparaciones corazón-pulmón*" de los fisiólogos, por lo que consideraron justificada la desconexión del respirador.

Unos meses más tarde, 2 neurólogos, Mollaret y Goulon,[7] que trabajaban en el Hospital Claude Bernard de París, al estudiar 23 enfermos con lesiones estructurales intracraneanas y otros 3 con secuelas neurológicas posteriores a un paro cardiorrespiratorio, describieron la misma condición bajo el término de "*coma dépassé*" {"*coma sobrepasado*"}, para referirse a un singular estado más allá del coma profundo). Estos autores se refirieron a las dificultades de delimitar "*las últimas fronteras de la vida*".

El año 1968 fue crucial para los adelantos posteriores en este campo. El 5 de agosto, durante la XXII Reunión Médica Mundial en Sydney,[8] Australia, (*Declaración de Sydney*), se redactó un informe con un cambio radical en relación con el concepto de la muerte. Ese mismo día, debido a los caprichos de la historia, la Revista de la Asociación Médica Norteamericana ("JAMA") publicó el informe del Comité Especial de la Escuela de Medicina de Harvard. "*Una definición de coma irreversible: nuevo criterio de la muerte*". Los conocidos "*Criterios de Harvard*" aparecieron en este informe.[9]

Así surge el concepto de muerte encefálica (ME), sinónimo de muerte del individuo, como *“el cese irreversible de las funciones integradas en el encéfalo”*. [1,3,4,10-16] Aunque en el futuro se deberá eliminar todo apellido a al término *muerte*, tales como muerte clínica, muerte biológica, muerte encefálica, muerte cerebral, etc., pues da la idea de que existen diferentes tipos de muerte, pues como se podrá comprender en el desarrollo de este trabajo, *existe sólo una muerte en el ser humano*. [17]

En nuestro país, debido a la atención que se le ha brindado a la medicina a partir de 1959, ha ocurrido un desarrollo impetuoso de las distintas especialidades médicas. Así, el desarrollo de la terapia intensiva dio lugar a que nuestros especialistas enfrentaran el difícil manejo de pacientes en el estado de ME. Por otro lado, la trasplantología, inaugurada partir del primer trasplante renal realizado en nuestro país, el 24 de febrero de 1970, hoy en día se sitúa a un nivel que se compara con el de los países más desarrollados. Estos antecedentes dieron lugar a que nuestros especialistas médicos tomaran un interés especial en el diagnóstico de tan controversial estado. [18]

A partir de la década de 1970 en distintos centros, sobre todo de la capital, se comenzó a realizar el diagnóstico de la ME, empleando los Criterios de Harvard, [9] los Criterios del Estudio Colaborativo, [10,11] los Criterios del Reino Unido, [12-15] etc. A partir de la década de los años '80, se comenzaron a realizar investigaciones en esta área sobre todo en centros como el Instituto de Neurología y Neurocirugía, [16,19-24] y el Hospital “Hermanos Ameijeiras”. [25] En 1990 el Instituto de Neurología y Neurocirugía organizó un Simposio Nacional sobre Muerte Encefálica y Trasplantes de Órganos. Más de 400 delegados abarrotaron los salones del Ministerio de Salud Pública. Allí, se discutieron los problemas cruciales de una temática tan controversial. *El Profesor Rafael Estrada, pionero de la neurología y de las neurociencias en nuestro país*, expresó la necesidad de crear una Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte en Cuba. Así, el Nivel Central del Ministerio de Salud Pública, me dio la tarea de organizar dicha Comisión, que desde aquella época viene trabajando, constituida por especialistas de diversas especialidades médicas y no médicas. [18] A partir de este evento nacional también surgió la idea de celebrar un evento internacional, idea que cristalizó

con la celebración del Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica (La Habana, septiembre 22-25, 1992),[26] que se continuó con el Segundo Internacional sobre Muerte Encefálica (La Habana, Febrero 22-25, 1996),[18,27] y el Tercer Simposio Internacional sobre el Coma y la Muerte (Febrero 22-25, 2000).[28]

Desde los finales de la década de los años '80 se comenzamos a desarrollar investigaciones para el diagnóstico precoz de la muerte encefálica. Unas de las similitudes de los diferentes grupos de criterios es que incluyen períodos de observación para confirmar el diagnóstico de ME, pues existen varias situaciones, como la intoxicación por drogas depresoras del sistema nervioso central, anestésicos, hipotermia, etc., que dan lugar a un cuadro clínico muy similar a la ME, sin ser necesariamente un estado irreversible. [22,29-79]

Por la literatura internacional se conocía que existían suficientes datos experimentales y clínicos de que los potenciales evocados multimodales y el electroretinograma eran altamente resistentes a la hipotermia, a las intoxicaciones por diferentes fármacos, a la anoxia, al uso de agentes paralizantes, etc.[43-45,55,62,65,68,69,71,72,80] Esto me hizo pensar que estas técnicas podían ser realmente eficaces para la valoración de pacientes con el posible diagnóstico de ME.[16,19-21,23,81-83] Sin embargo, cuando se aplicaban como pruebas aisladas a su vez presentan limitaciones, por lo que no se consideraban de forma rutinaria para la confirmación de la ME.[16,23] A partir de los resultados de una investigación que llevé a cabo en el Instituto de Neurología y Neurocirugía se pudo concluir que la aplicación de una batería de pruebas conformada por los potenciales evocados multimodales y el electroretinograma permitía eliminar los períodos de observación requeridos en los grupos de criterios y, por tanto, se podía **realizar un diagnóstico precoz de la ME**. [16,21,23,82,84]

Sin embargo, cuando comenzamos a organizar el Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica (La Habana, septiembre 22-25, 1992) [26] nos dimos cuenta que abordar la determinación de la muerte en el ser humano iba más allá de un simple proceder médico, por su indiscutible vinculación con problemas éticos, sociales, legales, filosóficos, religiosos, etc.

De este modo, después del Primer Simposio Internacional sobre Muerte Encefálica, comenzamos a escribir un grupo de artículos para desarrollar una nueva teoría científica, con vistas a proponer una nueva formulación coherente de la muerte humana sobre bases neurológicas, que sirviera de base teórica para que la Comisión Nacional redactara la resolución que regulara la determinación y certificación de la muerte en todo el territorio nacional.[16,18,26,27,85-90]

Se han descrito 3 formulaciones de la muerte orientadas al encéfalo: *todo el encéfalo*, *muerte del tronco encefálico*, y *formulaciones neocorticales de la muerte* [1-3,91-98] Así, publicamos varios artículos, en los que revisamos y criticamos cada una de estas formulaciones, y propusimos una nueva formulación sobre la muerte humana, basada en los mecanismos fisiopatológicos de la generación de la conciencia.[17,85,89,90,98,99]

Por otro lado, cuando realizamos una cuidadosa revisión de las legislaturas de todo el mundo con relación a la regulación legal de la muerte encefálica y de los trasplantes de órganos, notamos a primer vista un error fundamental en las mismas, y es que todas las leyes que regulan en distintos países la ME como muerte del individuo, están solamente vinculadas a los trasplantes de órganos.[39,100-123]

A diferencia del viejo Código Civil Español que definía la muerte del individuo, como *“el cese irreversible de las funciones cardio-respiratorias”*, [100] en el actual Código Civil,[124] nuestros abogados se colocaron en una posición de avanzada a nivel mundial, cuando definieron:

“la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación se hace por el personal facultativo autorizado, conforme a las regulaciones establecidas por el organismo competente”

Después de numerosas versiones, se publicó en la Edición Ordinaria del 21 de Septiembre del 2001, de la Gaceta Oficial de la República de Cuba, la Resolución No. 90 de Salud Pública, que definitivamente da respuesta al

Código Civil actual para la Determinación y Certificación de la Muerte en Cuba.[126]

Para dar respuesta al actual Código Civil, y después de todas las investigaciones realizadas por nuestro grupo, durante más de 10 años,[16,24,26,27,81-90,99,100,125-141] decidimos mostrar al médico los métodos para diagnosticar la muerte, como han sido considerados en los textos clásicos de medicina forense, agrupados en los llamados "signos ciertos de la muerte".[142-144] Es por eso que la Resolución No. 90 de Salud Pública, cuenta con 2 anexos.[126]

El primer anexo incluye los primeros 8 signos ciertos de la muerte. Como se puede observar en dicho anexo, el primer signo cierto se refiere a la ausencia irreversible de la función respiratoria, la cual no debe valorarse en el conjunto de signos clínicos que presente el sujeto, pues como signo aislado carece de validez. El signo II, se refiere al cese de la función circulatoria, que comprende la parada cardíaca y de la circulación periférica. La auscultación cardíaca debe ser directa, durante 5 minutos sin interrupción en cada uno de los cuatro focos cardíacos. Para la determinación la paralización de la circulación periférica existen múltiples signos siendo el más usado la palpación negativa de los pulsos arteriales centrales. Los signos ciertos III al VIII, agrupan un número de signos cadavéricos de la muerte, empleados fundamentalmente en la medicina forense.[144]

Por supuesto, que la Comisión decidió no ahondar más desde el punto de vista metodológico, para la comprensión de los signos ciertos I al VIII, ya que han sido ampliamente tratados en textos y publicaciones de medicina forense. [142-144]

El segundo anexo incluye el IX signo cierto de la muerte, que se trata de sobre la 'Pérdida Irreversible de las Funciones Encefálicas'. Debido a la importancia y novedad de este signo se incluyó en un anexo aparte. La forma de plantearlo de una forma resumida y de fácil lectura, se basó en el trabajo realizado por la Comisión Nacional, durante varios años, así como todas las investigaciones realizadas, varias incluidas en esta tesis. [16,24,26,27,81 - 90,99,100,125-141] . Este anexo se subdividió en varios incisos:

- A) Precondiciones para la realización del diagnóstico
- B) Criterios diagnósticos de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas
- C) Condiciones que dificultan el diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas
- D) Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico.
- E) Diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas, no complicado
- F) Diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas en situaciones especiales
- G) Recién nacidos, lactantes y niños.

No se van a detallar cada uno de los incisos, pues este tema ha sido ampliamente abordado en las publicaciones de nuestro grupo [16,23,24.130,137]

Algo que sí debe quedar claro es que aunque se describieron 9 signos ciertos de la muerte no quiere decir que la Comisión Nacional haya aceptado que existen distintas formas de muerte, aunque sí existen diversas formas de morir.[90] El Código Civil, en su artículo 26-1, sólo menciona la frase "*la determinación de la muerte de la persona natural y su certificación...*"[124] Fue por eso, que se decidió no incluir una definición de la muerte en la resolución, para responder fielmente al Código Civil, en cuanto "*la determinación de la muerte...*". No obstante, la Comisión Nacional sólo acepta que existe una sola muerte humana, y es cuando ocurre la "*la pérdida irreversible de las funciones encefálicas*". La pérdida irreversible de la funciones respiratorias y/o circulatorias provocan la muerte del individuo, sólo cuando la anoxia y/o la isquemia son los suficientemente prolongadas para destruir las estructuras intracraneales y provocar por ende, "*la pérdida irreversible de las funciones encefálicas*". [17,85-90,99,129,131,133,135]

Aspectos novedosos, a nivel nacional e internacional, de la Resolución Ministerial No. 90 de Salud Pública.

- Se da respuesta, por primera vez, al Código Civil de la República de Cuba, en su artículo 26-1, para *“la de-terminación de ja muerte de la persona natural y su certificación...”* en Cuba
- Al legalizarse todos los aspectos vinculados con la determinación y certificación de la muerte mediante una resolución ministerial (Ministerio de Salud Pública), y no por una ley emitida por el Parlamento, no se crean trabas para reevaluaciones y cambios futuros, según los avances científico-técnicos.
- En contraposición a la mayoría de legislaturas de todo el mundo, esta Resolución no regula la determinación de la muerte, y/o la muerte encefálica, vinculadas con los trasplantes de órganos, pues en realidad no se menciona la palabra “trasplantes” en ningún acápite de la resolución.
- Los criterios clínicos e instrumentales para la determinación de la muerte se agruparon según los conocidos *“signos ciertos de la muerte”*, pero con la inclusión de un signo cierto, basado en *“la pérdida irreversible de funciones encefálicas”*.
- Aunque se incluyeron como signos ciertos de la muerte, la ausencia irreversible de las funciones respiratorias y circulatorias, así como la presencia de signos cadavéricos, en las discusiones de la Comisión Nacional se concluyó que sólo existe una muerte del individuo, basada en *“la pérdida irreversible de funciones encefálicas”*.
- Los criterios clínicos e instrumentales para la determinación de la muerte, se adjuntan en 2 anexos de la Resolución, que deben ser revisados periódicamente por la Comisión Nacional para la Determinación de la Muerte, de acuerdo con los avances científico- técnicos.
- Dentro de las pruebas instrumentales de soporte diagnóstico de *“la pérdida irreversible de funciones encefálicas”*, se incluye una batería de

pruebas conformada por los potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma, aspecto novedoso a nivel mundial.



Referencias

1. Korein J. The problem of brain death: development and history. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 315:19-38.
2. Bartlett ET, Youngner SJ. Human death the destruction of the neocortex. En Zaner RM, editor. *Death: Beyond the Whole Brain Criteria* . Dordrecht: Kluwer Academic. 1988; p. 199-215.
3. Pallis C. Brain stem death-the evolution of a concept. *Med Leg J* 1987; 55 (Pt 2):84-107.
4. Pernick MS. Back from the grave: Recurring controversies over defining and diagnosing death in history. En Zaner RM, ed. *Beyond the Whole Brain Criteria*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. p. 17-74
5. Juvet M. Diagnostic électro-souscorticographique de la mort du système nerveux central au cours de certain comas *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1950;11: 805-808.
6. Wertheimer P, Juvet M, Descotes J. A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans le comas avec arrêt respiratoire traites par respiration artificielle. *Press Med* 1959;67:87-88.
7. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. *Revue Neurologique* 1959; 101:3- 15.
8. Gilder SSB. Twenty-second World Medical Assembly. *Br Med J* 1968;3:493-494.
9. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; 205(6):337-340.
10. Walker AE, Molinari GF. Criteria of cerebral death. *Trans Am Neurol Assoc* 1975; 100:29-35.
11. Walker AE. *Cerebral Death*. Baltimore: Ed. Urban & Schwarzenberg; 1981.
12. Memorandum issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 15 January, 1979. *Diagnosis of death*. *Br Med J* 1979; 1 (6159):332.

13. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. Diagnosis of brain death. Br Med J 1976; 2(6045):1187-1188.
14. Jennett B. Brain stem death defines death in law. BMJ 1999; 318(7200):1755.
15. Jennett B, Hissett C. Brain death in Britain as reflected in renal donors. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 283(6287):359-362.
16. Machado C, Garcia-Tigera J, Garcia OD, Garcia-Pumariega J, Román JM Muerte Encefálica. Criterios diagnósticos. Revista Cubana de Medicina 1991; 30(3):181 - 206.
17. Machado C. Death on neurological grounds. J Neurosurg Sci 1994; 38(4):209-222.
18. Machado C, García OD, Román JM, Parets J. Four years after the First International Symposium on Brain Death in Havana: Could a definitive conceptual reapproach be expected? En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p. 1-9.
19. Machado C, Pumariega J, Garcia-Tigera J, Miranda J, Coutin P, Antelo J et al. A multimodal evoked potential and electroretinography test battery for the early diagnosis of brain death. Int J Neurosciences 1989;49:241- 242.
20. Machado C, Santiesteban R, Garcia-Tigera J, García OD. Potenciales evocados visuales y el electrorretinograma en la muerte encefálica. Revista Cubana de Oftalmología 1991;4[2]:117-124
21. Machado C. Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for the early diagnosis of brain death. Electroenceph Clin Neurophysiol 1991 ;79[5]:519.
22. Machado C, Valdes P, Garcia T, Virues T, Biscay R, Miranda J et al. Brain-stem auditory evoked potentials and brain death. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 80(5):392-398.
23. Machado C. Criterios cubanos para el diagnóstico de la muerte encefálica. Ciudad de La Habana: Ed Editorial de Ciencias Médicas; 1992.

24. Machado C. Criterios del Instituto de Neurología y Neurocirugía para el diagnóstico de la muerte encefálica. Ciudad de La Habana: Ed. Instituto de Neurología y Neurocirugía; 1992.
25. Pérez O. Criterios diagnósticos de la muerte encefálica. *Acta Médica* 1987;1:22-35.
26. Machado C. Reflections on the first International Symposium on Brain Death. <http://www.changesurfer.eom/BD/1992.html>
27. Machado C. Preface. En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p. V-VI.
28. Greenberg G. As good as dead. Is there really such a thing as brain death? *The New Yorker* 2001 (August 13); p. 36-41.
29. Jitsufuchi N, Kudo K, Imamura T, Nagata T. Brain death diagnosed by forensic analysis of drug distribution in human tissues-II—Distribution of caffeine in brain dead patients. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1996; 50(2):72-77.
30. Dimar JR, Shields CB, Zhang YP, Burke DA, Raque GH, Glassman SD. The role of directly applied hypothermia in spinal cord injury. *Spine* 2000; 25(18):2294-2302.
31. Matsumoto M, Iida Y, Sakabe T, Sano T, Ishikawa T, Nakakimura K. Mild and moderate hypothermia provide better protection than a burst-suppression dose of thiopental against ischemic spinal cord injury in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 86(5): 1120-1127.
32. Meylaerts SA, De H, Kaikman CJ, Lips J, De M, Jacobs MJ. The influence of regional spinal cord hypothermia on transcranial myogenic motor-evoked potential monitoring and the efficacy of spinal cord ischemia detection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(6): 1038-1045.
33. Wassmann H, Greiner C, Hulsman S, Moskopp D, Speckmann EJ, Meyer J et al. Hypothermia as cerebroprotective measure. Experimental hypoxic exposure of brain slices and clinical application in critically reduced cerebral perfusion pressure. *Neurol Res* 1998; 20 (Suppl 1):S61-S65.
34. Porkkala T, Kaukinen S, Häkkinen V, Jantti V. Effects of hypothermia and sternal retractors on median nerve somatosensory evoked potentials. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(7):843-848.

35. Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. *Arch Neurol* 1997; 54(6):741- 744.
36. Connell T, Kaye L, Plosay JJ. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a newer drug of abuse. *Am Fam Physician* 2000; 62(11):2478-2483.
37. Doyon S. The many faces of ecstasy. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13(2): 170- 176.
38. Goudreau JL, Wijdicks EFM, Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: Predisposing factors. *Neurology* 2000; 55(7):1045-1048.
39. Wijdicks EFM. Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(1):20-25.
40. Villani A, Onofri A, Bianchi R, Catena S, Cori M. [Determination of brain death in Intensive Pediatric Therapy], *Pediatr Med Chir* 1998;20(1): 19-23.
41. Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: a comparison of national guidelines. *J Neurol* 1999; 246(6):432-437.
42. Thomke F, Weilemann LS. [Current concepts in diagnosing brain death in Germany], *Med Klin* 2000; 95(2):85-89.
43. Markand ON, Warren C, Mallik GS, King RD, Brown JW, Mahomed Y. Effects of hypothermia on short latency somatosensory evoked potentials in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77(6):416-424.
44. Guerit JM, Soveges L, Baele P, Dion R. Median nerve somatosensory evoked potentials in profound hypothermia for ascending aorta repair. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77(3):163-173.
45. Silver S, Sohmer H. Multimodality (auditory, visual and somatosensory) evoked potentials in the sand rat, *Psammomys obesus*. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1993;4(1-2):29-35.
46. Hetzler BE, Krekow LK. Temperature dependence and independence of effects of pentobarbital on visual evoked potentials of rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21 (2): 181-191.
47. Markand ON, Warren C, Mallik GS, Williams CJ. Temperature-dependent hysteresis in somatosensory and auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77(6):425-435.

48. Ingvar DH, Widen L [Brain death. Summary of a symposium], Lakartidningen 1972; 69(34):3804-3814
49. Reilly EL, Brunberg JA, Doty DB. The effect of deep hypothermia and total circulatory arrest on the electroencephalogram in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36(6) 661-667
50. Brunberg JA, Reilly EL, Doty DB. Central nervous system consequences in infants of cardiac surgery using deep hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 1974; 50(2 Suppl):II60-II68.
51. Plum F, Caronna JJ. Can one predict outcome of medical coma? Ciba Found Symp 1975;(34); 121-139.
52. Drory Y, Ouaknine G, Kosary IZ, Kellermann JJ. Electrocardiographic findings in brain death; description and presumed mechanism. *Chest* 1975; 67(4):425-432.
53. Reilly EL, Kondo C, Brunberg JA, Doty DB. Visual evoked potentials *during hypothermia and prolonged circulatory arrest. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45(1): 100-106.
54. Zhuravin IA, Dobrylko AK, Kadantseva AG, Tolkunov BF. Effect of local cortical exclusion on evoked potentials in the reticular formation occurring in response to somatosensory stimulation. *Neirofiziologiya* 1981; 13(1):32- 38.
55. Reilly EL. Electrocerebral inactivity as a temperature effect: unlikely as an isolated etiology. *Clin Electroencephalogr* 1981; 12(2):69-71.
56. Newlon PG, Greenberg RP, Enas GG, Becker DP. Effects of therapeutic pentobarbital coma on multimodality evoked potentials recorded from severely head-injured patients. *Neurosurgery* 1983; 12(6):613-619.
57. Dyer RS, Boyes WK. Hypothermia and chloropent anesthesia differentially affect the flash evoked potentials of hooded rats. *Brain Res Bull* 1983; 10(6):825-831.
58. Sasaki M, Sakamoto T, Yamashita M, Tsutsumi H, Aruga T, Toyooka H et al. [Auditory evoked brain-stem responses (ABRs) in brain dead status]. *No To Shinkei* 1984; 36(9):917-924.

59. Markand ON, Warren CH, Moorthy SS, Stoelting RK, King RD. Monitoring of multimodality evoked potentials during open heart surgery under hypothermia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59(6):432-440.
60. Markand ON, Lee BI, Warren C, Stoelting RK, King RD, Brown JW et al. Effects of hypothermia on brainstem auditory evoked potentials in humans. *Ann Neurol* 1987; 22(4):507-513.
61. Buchner H, Ferbert A, Hacke W. Serial recording of median nerve stimulated subcortical somatosensory evoked potentials (SEPs) in developing brain death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69(1):14-23.
62. Oro J, Haghighi SS. Effects of altering core body temperature on somatosensory and motor evoked potentials in rats. *Spine* 1992; 17(5):498-503.
63. Kida Y, Takano H, Kitagawa H, Tsuji H. Effects of systemic or spinal cord cooling on conductive spinal evoked potentials. *Spine* 1994; 19(3):341- 345.
64. Nurse S, Corbett D. Direct measurement of brain temperature during and after intraschemic hypothermia; correlation with behavioral, physiological, and histological endpoints. *J Neurosci* 1994; 14(12):7726-7734.
65. MacKenzie MA, Vingerhoets DM, Colon EJ, Pinckers AJ, Notermans SL. Effect of steady hypothermia and normothermia on multimodality evoked potentials in human poikilothermia. *Arch Neurol* 1995; 52(1):52-58.
66. Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, Perrone E. 99mTc HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology* 1995; 37(5):365-369.
67. Kochs E. Electrophysiological monitoring and mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7(3):222-228.
68. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Obrist W, Alexander H, Pomeranz S. Moderate hypothermia for 48 hours after temporary epidural brain compression injury in a canine outcome model. *J Neurotrauma* 1998; 15(5):323-336.
69. Legros B, Fournier P, Chiaroni P, Mercier C, Degiovanni E, Lucas B et al. [Emergency EEG and brain injuries]. *Neurophysiol Clin* 1998; 28(2); 111-120

70. Shum T, Nagashima M, Shinoka T, Bucerius J, Nollert G, Lidov HG et al. Postischemic hyperthermia exacerbates neurologic injury after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116(5):780-792.
71. Berger C, Annecke A, Aschoff A, Spranger M, Schwab S. Neurochemical monitoring of fatal middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1999; 30(2):460-463.
72. de T, Hantson P, Mahieu P, Guerit JM. Brain death diagnosis in misleading conditions. *QJM* 1999; 92(7):407-414.
73. Bitzani M, Matamis D, Nalbandi V, Vakalos A, Karasakalides A, Riggos D. Resting energy expenditure in brain death. *Intensive Care Med* 1999; 25(9):970-976.
74. Coimbra CG. Implications of ischemic penumbra for the diagnosis of brain death. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(12):1479-1487.
75. Woods RJ, Prueckner S, Safar P, Radovsky A, Takasu A, Stezoski SW et al. Hypothermic aortic arch flush for preservation during exsanguination cardiac arrest of 15 minutes in dogs. *J Trauma* 1999; 47(6):1028-1036.
76. Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, Xiao F, Capone A, Tanigawa K et al. Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs. Exploratory outcome study. *Resuscitation* 2000; 45(2): 119-131.
77. Yamaguchi S, Nakahara K, Miyagi T, Tokutomi T, Shigemori M. Neurochemical monitoring in the management of severe head-injured patients with hypothermia. *Neurol Res* 2000; 22(7):657-664.
78. Behringer W, Prueckner S, Kentner R, Tisherman SA, Radovsky A, Clark R et al. Rapid hypothermic aortic flush can achieve survival without brain damage after 30 minutes cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology* 2000; 93(6):1491-1499.
79. Behringer W, Prueckner S, Safar P, Radovsky A, Kentner R, Stezoski SW et al. Rapid induction of mild cerebral hypothermia by cold aortic flush achieves normal recovery in a dog outcome model with 20-minute exsanguination cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2000; 7(12): 1341-1348.

80. Ganes T, Lundar T. EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69(1):6-13.
81. Machado C. Visual evoked potentials and electroretinography in brain-dead patients. *Neurophysiologie Clinique (Suppl.)* 1990:18s.
82. Machado C. Early diagnosis of brain death. *Intensive care* 1992; (Suppl.) 3[2]: 116.
83. Machado C, Román J, Garcia-Tigera J, García OD, Miranda J. Utilidad de los potenciales auditivos de tallo encefálico y somatosensoriales corta latencia en el neuromonitoreo. *Acta Médica* 1990;1:95-108.
84. Machado C. A contribution of multimodality evoked potentials and electroretinography for the early diagnosis of brain death. En: Machado C. *Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death)*. Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p. 141-150.
85. Machado C. Una nueva definición de la de muerte según criterios neurológicos. En: Esteban A, Escalante A, eds. *Muerte Encefálica y Donación de Órganos*. Madrid: Ed. Comunidad Autónoma de Madrid. 1995;p. 215-247.
86. Machado C. *Muerte humana. Una nueva definición*. Buenos Aires: Ed. Editorial CUCAIBA. 1995.
87. Machado C. La muerte en el ser humano: una nueva definición. *Cuadernos de Bioética* 1996; 2:179-190.
88. Machado, C. Una nueva formulación de la muerte: Definición-criterio-pruebas confirmatorias. *Rev Neurol.* 1998;26(154):1040-7.
89. Machado C. Consciousness as a definition of death: its appeal and complexity. *Clin Electroencephalogr* 1999; 30(4):156-164.
90. Machado C. Is the concept of brain death secure? En: Zeman A, Emanuel L. *Ethical Dilemmas in Neurology*. London: Ed. W B. Saunders Company. Vol. 36. 2002. p. 193-212.
91. Lizza JP. Defining death for persons and human organisms. *Theor Med Bioeth* 1999; 20(5):439-453.

92. Shewmon AD. The brain and somatic integration: insights into the standard biological rationale for equating "brain death" with death. *J Med Philos* 2001; 26(5):457-478.
93. Wijdicks EF, Bernat JL. Chronic "brain death": meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology* 1999; 53(6):1369-1370.
94. Truog RD. Death: merely biological? *Hastings Cent Rep* 1999;29(1):4.
95. Korein J. Brain death: interrelated medical and social issues. Preface. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 315:1-5.
96. Bernat JL. A defense of the whole-brain concept of death. *Hastings Cent Rep* 1998;28(2):14-23.
97. Youngner SJ, Arnold RM, DeVita MA. When is "dead"? *Hastings Cent Rep* 1999; 29(6): 14-21.
98. Shewmon DA. "Brainstem death," "brain death" and death: a critical re- evaluation of the purported equivalence. *Issues Law Med* 1998;14(2):125- 145.
99. Machado C. Nueva definición de la muerte humana, según mecanismos fisiopatológicos de generación de la conciencia. *Rev Cubana Med* 1996;35[3]: 147-151.
100. Parets J, Machado C. Aspectos Legales y Éticos en el Diagnóstico de la Muerte Encefálica. Ciudad de La Habana: Ed. Editorial de Ciencias Médicas. 1992.
101. Andres J, Macheta A. [Persistent vegetative state: medical, moral, legal and economic aspects]. *Folia Med Cracov* 1998; 39(3-4):73-77.
102. Beresford HR. Brain death. *Neurol Clin* 1999; 17(2):295.
103. Bernat JL. Ethical and legal aspects of the emergency management of brain death and organ retrieval. *Emerg Med Clin North Am* 1987; 5(4):661- 676.
104. Brant J. Legal issues involving bone marrow transplants to minors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6(1):89-91.
105. Campos O. Brain death: medical and legal issues. *J Fam Pract* 1984; 19(3):349-354.

106. Cooper DK, De V, Smith LS, Crombie Y, Boyd ST, Jacobson JE et al. Medical, legal and administrative aspects of cadaveric organ donation in the RSA. *S Afr Med J* 1982; 62(25):933-938.
107. de Aran B, Perez G, Rosell J, Molina P. [Exactness of mortality statistics by external and natural causes of death with medico-legal intervention in Catalonia, 1996]. *Gac Sanit* 14(5):356-362.
108. Farrell MM, Levin DL. Brain death in the pediatric patient: historical, sociological, medical, religious, cultural, legal, and ethical considerations. *Crit Care Med* 1993; 21 (12): 1951-1965.
109. Fasting U, Christensen J, Glending S. Children sold for transplants: medical and legal aspects. Amnesty International-Danish Working Group for Children. *Nurs Ethics* 1998; 5(6):518-526.
110. Fletcher JC, Robertson JA, Harrison MR. Primates and anencephalics as sources for pediatric organ transplants. Medical, legal, and ethical issues. *Fetal Ther* 1986; 1 (2-3): 150-164.
111. Gorman WF. Medical diagnosis versus legal determination of death. *J Forensic Sci* 1985; 30(1): 150-157.
112. Kirby MD. Human tissue transplants: legal possibilities. *Leg Med Q* 1977; 1 (2): 107-110.
113. Laufs A. [Legal problems of brain death], *Nervenarzt* 1985; 56(8):399-403.
114. Nadesan K. The importance of the medico-legal autopsy. *Malays J Pathol* 1997; 19(2): 105-109.
115. Nordrum I, Eide TJ, Jorgensen L. Forensic pathology in northern Norway. Requested medico-legal autopsies in the counties of Finnmark and Troms 1973-1992. *APMIS* 1996; 104(6):465-474.
116. Schlessinger SD. Organ donation and recovery in Mississippi: update 1996. *J Miss State Med Assoc* 1996; 37(8):695-699.
117. Schmeling A, Correns A, Staffa G, Geserick G. Changes in the phenotype of polymorphic plasma proteins after liver transplantation - new data and medico-legal consequences. *Int J Legal Med* 1999; 112(6):364-367.
118. Van N. A matter of life and death: what every anesthesiologist should know about the medical, legal, and ethical aspects of declaring brain death. *Anesthesiology* 1999; 91(1):275-287.

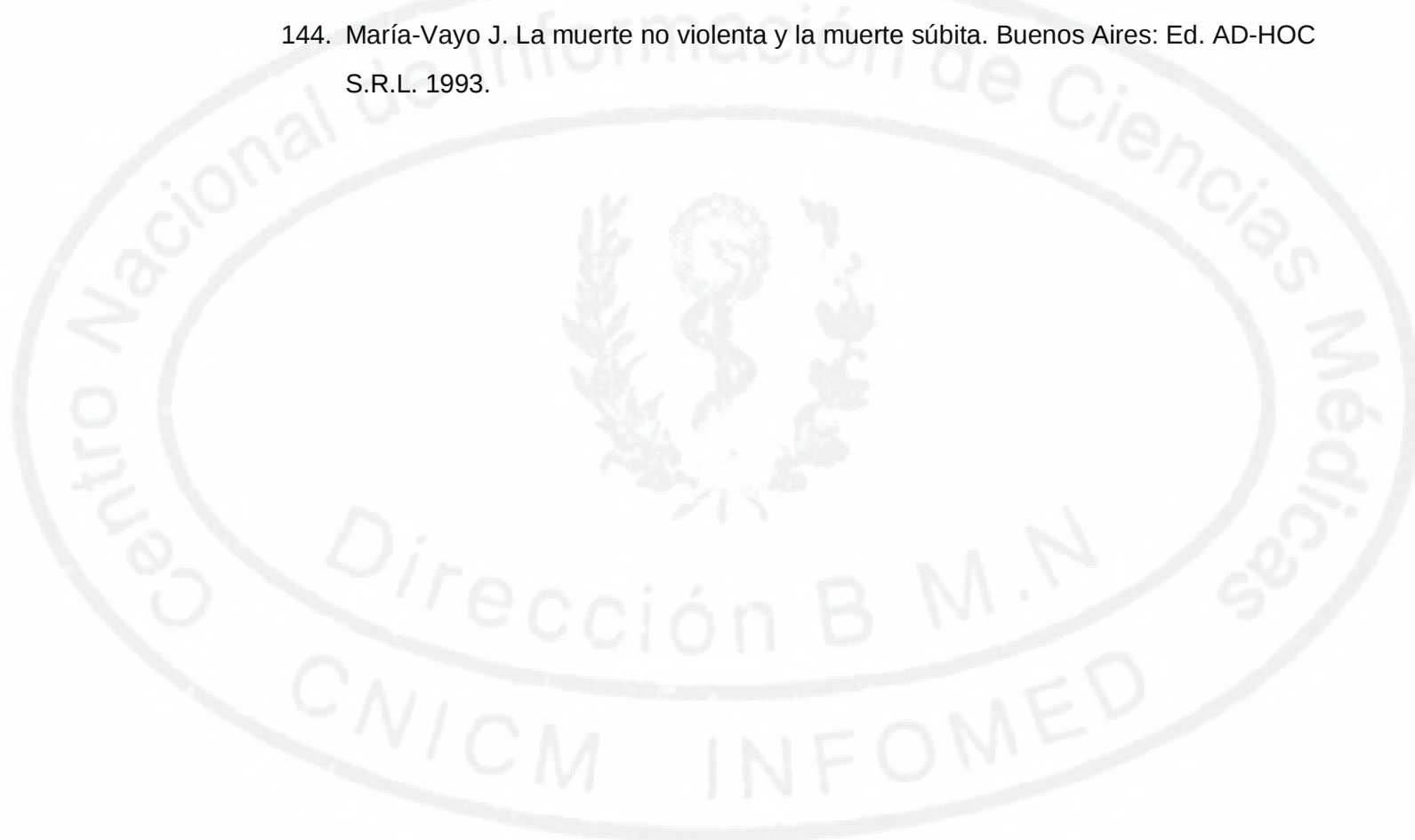
119. Dantas F, Sardinha LA, Falcao AL, Araujo S, Terzi RG, Damasceno BP. [From death concepts to brain death diagnostic criteria], *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54(4):705-710.
120. Barolin GS. [Organ transplantation: humanitarian-legal-ethical]. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148(3):37-39.
121. Takase M. [Brain death judgement and clinical examinations], *Rinsho Byori* 2000; 48(1):25-30.
122. Bonnet F, Lazard T. [Brain death and organ procurement: a specific context]. *Rev Prat* 1997; 47(18 Spec No):S11-S16.
123. Lazar NM, Shemie S, Webster GC, Dickens BM. Bioethics for clinicians: 24. Brain death. *CMAJ* 2001; 164(6):833-836.
124. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Justicia. Ley No. 59 del 16 de Julio de 1987 (Código Civil). Ciudad de La Habana:Ed. Ministerio de Justicia. Edición Extraordinaria No. 9, 16-7-1987; p. 39-81.
125. García OD, Machado C, Román JM, Cabrera A, Díaz-Comas L, Rivera B et al. Heart rate variability in coma and brain death. En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p. 191-200.
126. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Resolución No. 90 de Salud Pública. Edición Ordinaria del 21 de Septiembre del 2001. Ciudad de La Habana: Ministerio de Justicia. 2001.
127. Machado C. La muerte desde el punto de vista neurológico. Última parte. *Salud para Todos* (Buenos Aires) 1996;34:6-7.
128. Machado C. Brain formulation of death: A reappraisal. *Neurology* 1995;45[4(Suppl. 109)], 7P.
129. Machado C. A new definition of death based on the basic mechanisms of consciousness generation in human beings. En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p.57-66.
130. Machado C. Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for an early diagnosis of brain death. *J Neurosurg Sci* 1993; 37(3): 125-131.

131. Machado C. La muerte desde el punto de vista neurológico. Parte 1. Salud para Todos (Buenos Aires) 1995;33:6-9.
132. Machado C. Early prediction of the clinical course in comatose patients by evoked potentials. Neurology 1996;46[2]:P02-P09.
133. Machado C. La muerte Humana. En: Acosta J., ed.: Bioética desde una perspectiva cubana. Ciudad de La Habana: Ed. Centro Félix Varela 1997; p. 80-99.
134. Machado C. Neuromonitorización del coma en unidades de cuidados intensivos. En: Esteban A and Escalante A, eds. Muerte Encefálica y Donación de Órganos. Madrid: Comunidad Autónoma de Madrid. 1995; p. 215-247. 1995.
135. Machado C. ¿Cuándo se muere realmente? Revista de Avances Médicos 1996;6:12-24.



136. Machado C. An early prediction of the clinical course in cerebrovascular coma by evoked potentials. En: Kimura, J and Shibasaki H, eds. Recent Advances in Clinical Neurophysiology (Proceedings of the Xth Congress of EMG and Clinical Neurophysiology). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1996; p. 402-406.
137. Machado C, Garcia OD. Guidelines for the determination of brain death. En: Machado C. Brain Death (Proceedings of the Second International Symposium on Brain Death). Amsterdam: Elsevier Science BV. 1997;p 75- 80.
138. Machado C, Santiesteban R, García O, Coutin P, Buergo MA, Román J et al. Visual evoked potentials and electroretinography in brain-dead patients. Doc Ophthalmol 1993; 84(1):89-96.
139. Machado C, Valdés P, García O, Coutin P, Miranda J, Román J. Short latency somatosensory evoked potentials in brain-dead patients using restricted low cut filter setting. J Neurosurg Sci 1993; 37(3):133-140.
140. Machado C, Wagner A, Coutin P, Díaz G, Cantón M, Hernández O et al. Potenciales Evocados Somatosensoriales de corta latencia. II-Tiempo de Conducción Central. Rev Hosp Psiquiátrico de La Habana 1988;211 - 221.

141. Machado-Curbelo C, Román-Murga JM. [Usefulness of multimodal evoked potentials and the electroretinogram in the early diagnosis of brain death]. Rev Neurol 1998; 27(159):809-817.
142. Alaya-Cabrero JC, Etxeberria-Gabilondo F, Herránz-Ayesa JC. El problema de la rigidez cadavérica en la obtención de necrorreseñas; propuesta de actuación. Rev Esp Med Leg 1987;XXI:78-79.
143. Navarro-Celma JA, Mir-Marín MA, Castellano-Arroyo M. La radiología cadavérica. Su historia y su futuro. Revista Española de Medicina Legal 1986;46-47: 29-35.
144. María-Vayo J. La muerte no violenta y la muerte súbita. Buenos Aires: Ed. AD-HOC S.R.L. 1993.



GACETA OFICIAL

DE LA REPUBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE JUSTICIA

EDICION ORDINARIA LA HABANA, VIERNES 21 DE SEPTIEMBRE DEL 2001 AÑO XCIX

Resolución Ministerial No. 90 de Salud Pública

SALUD PUBLICA

RESOLUCION MINISTERIAL N° 90

POR CUANTO: La Ley No. 59 "Código Civil" en su artículo 26.1 establece que la "determinación de la muerte de la persona natural y su certificación se hace por el personal facultativo autorizado, conforme a las regulaciones establecidas por el organismo competente".

POR CUANTO: La Ley No. 41 de la Salud Pública de 13 de julio de 1983, en su artículo 4, inciso e) establece que "La organización de la salud pública y la prestación de los servicios que a ella corresponde en nuestra sociedad socialista se basan en la aplicación adecuada de los adelantos de la ciencia y la técnica médica mundiales", y el artículo 17 del propio cuerpo legal dispone que los "métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento que se utilizan en el Sistema Nacional de Salud, los aprueba el Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Se hace necesario aprobar para el Sistema Nacional de Salud los “Principios para la Determinación y Certificación de la Muerte”; en los que se tomen en cuenta las circunstancias y condiciones en que el personal médico aplique, en nuestro territorio, cada uno de los criterios diagnóstico de la muerte de la persona.

POR CUANTO: El acelerado y constante desarrollo de la Ciencia y la Técnica Médica; pudiera eventualmente dar lugar a la evolución de los criterios relacionados con la determinación del momento de la muerte, lo que hace aconsejable constituir una comisión encargada de analizar y actualizar permanentemente las pautas que regirán este acto médico.

RESUELVO :

PRIMERO: Corresponde al médico en ejercicio, debidamente inscripto en el Registro de Profesionales de la Salud, la determinación de la muerte de la persona conforme a los criterios diagnósticos establecidos al efecto.

SEGUNDO: El diagnóstico del fallecimiento se hará mediante la determinación de los signos ciertos de la muerte, que aparecen en los Anexo I y II de la presente Resolución.

TERCERO: Cuando se sospeche como signo de muerte la pérdida irreversible de las funciones encefálicas, la valoración se hará por una Comisión de especialistas designados por Resolución del Director de cada una de las instituciones acreditadas, la cual aplicará como criterios diagnósticos los que aparecen en el Anexo II de la presente Resolución.

CUARTO: La certificación de la muerte corresponde a quien la diagnostica y, evaluado el caso, procederá a expedir el Certificado de Defunción, consignando como la hora del fallecimiento aquella que de conformidad con sus conocimientos científicos coincida con el establecimiento de los signos constatados.

QUINTO: Los citados criterios sobre el diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas establecidos en el Anexo II, serán susceptibles de revisión por una Comisión que se constituya el efecto y amparo de la presente resolución, cuando los avances de la ciencia y la técnica nacional e internacional así lo aconsejen, a los fines de adecuarlos a las nuevas circunstancias.

Dese cuenta a cuantos órganos, organismos, dirigentes y funcionarios corresponda conocer de la misma, publíquese en la Gaceta Oficial de la República para general conocimiento y archívese el original en la Dirección Jurídica del Organismo.

DADA en el Ministerio de Salud Pública, en Ciudad de La Habana, a los 27 días del mes de Agosto del 2001.

Dr. Carlos Dotres Martínez
Ministro de Salud Pública
República de Cuba

Dada *en* el Ministerio de Salud Pública, en Ciudad de La Habana, a 27 de agosto del 2001.

Dr. Carlos Dotres Martínez
Ministro de Salud Pública

ANEXO I

En el presente anexo se definen los signos ciertos de la muerte que deberán ser explorados para plantear el diagnóstico del fallecimiento de una persona.

Sólo se abordarán los aspectos más generales, pues no es el objetivo de la presente Resolución establecer metodologías, sino orientar al médico certificador, pues los mismos constituyen contenido de su programa de formación.

I- CESE DE LA FUNCION RESPIRATORIA:

La anulación de la función respiratoria para el diagnóstico de muerte cierta debe valorarse en el conjunto de signos clínicos que presente el sujeto, pues como signo aislado carece de validez.

II- CESE DE LA FUNCION CIRCULATORIA

Comprende la paralización cardíaca y de la circulación periférica. La auscultación cardíaca debe ser directa, durante 5 minutos sin interrupción en cada uno de los cuatro focos cardíacos. Para la determinación la paralización de la circulación periférica existen múltiples signos siendo el más usado la palpación negativa de los pulsos arteriales centrales.

III- ENFRIAMIENTO CADAVERICO

Con la muerte, el cadáver comienza a perder calor hasta igualarse con la temperatura del medio ambiente. Inicialmente se establece en extremos distales del cuerpo como pies, manos, punta de la nariz, cara, miembros inferiores, tronco y por último del hueco epigástrico. Debe valorarse la temperatura ambiente, presencia y tipo de ropa, edad y enfermedades presentes.

IV- LIVIDECEZ CADAVÉRICAS

Se produce por el cese de la circulación, cuando la sangre afectada por la gravedad, va hacia los lugares declives, produciendo manchas. Su color depende de la coloración de la sangre, siendo por lo general de color violáceo y de forma irregular, interrumpiéndose en los lugares de apoyo, de acuerdo a la posición del cadáver. Su determinación se realiza comprimiendo con el dedo Índice la zona coloreada, el cual es un signo orientador de la hora de la muerte, pues se establece paulatinamente en las primeras doce horas después de ocurrido el fallecimiento.

V- RIGIDEZ CADAVÉRICA

Consiste en la tiesura o endurecimiento de los músculos, los que se acortan ligeramente impidiendo su movimiento. Es un signo que no aparece inmediatamente después del fallecimiento y es de larga duración. Siempre es precedida de una fase de relajación.

VI- ESPASMO CADAVÉRICO

Es una rigidez cadavérica "especial", pues es inmediata o instantánea, sin que esté precedida por un período de relajación muscular, guardando siempre el sujeto la actitud que tenía en el momento de la muerte.

VII- PÉRDIDA DE LA CONTRACTILIDAD MUSCULAR

Es un signo de aparición tardía y consiste en la ausencia de respuesta de los músculos a determinados estímulos mecánicos y/o eléctricos.

VIII- PUTREFACCIÓN CADAVÉRICA

Constituye el signo inequívoco de la muerte, y se trata de la modificación de los tejidos por la descomposición de la materia orgánica con la participación bacteriana. El signo inicial consiste en la aparición de una mancha verdosa en el cuadrante inferior derecho del abdomen, y posteriormente se suman otros

signos tales como: cambios de color generalizado, formación de vesículas gaseosas, licuefacción de los tejidos, hasta llegar a la reducción esquelética.

IX- PÉRDIDA IRREVERSIBLE DE LAS FUNCIONES ENCEFÁLICAS

Dado la especificidad de este signo será abordado en anexo independiente

ANEXO II

A) PRECONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

- 1- 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- Inmediatamente antes de iniciar la exploración clínica neurológica hay que comprobar si el paciente presenta:
 - La tensión arterial sistólica no debe menor de 90 mm/Hg. Si el paciente está en "shock" debe lograrse una estabilidad hemodinámica antes de aplicar los criterios diagnósticos.
 - Oxigenación y ventilación adecuadas.
 - Temperatura corporal central $> 32^{\circ}\text{C}$
 - Ausencia de alteraciones metabólicas, sustancias o fármacos depresores del sistema nervioso central, que pudieran ser causantes del coma.
 - Ausencia de bloqueantes neuromusculares.

B) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA PÉRDIDA IRREVERSIBLE DE LAS FUNCIONES ENCEFÁLICAS

- 1- Coma arreactivo, sin ningún tipo de respuesta motora o vegetativa al estímulo doloroso aplicado en el territorio de los nervios craneales, por lo que las posturas de descerebración y de decorticación excluyen el

diagnóstico. La presencia de actividad motora de origen medular espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de la muerte encefálica.

- 2- Ausencia de reflejos troncoencefálicos (reflejos, fotomotor, corneal, oculocefálicos, oculovestibulares, nauseoso y tusígeno)
- 3- Prueba de atropina: No cambio de la frecuencia cardíaca después de la infusión intravenosa de 0,04 mg/Kg de sulfato de atropina.
- 4- Apnea, demostrada mediante la prueba de la apnea, comprobando que no existen movimientos respiratorios torácicos ni abdominales durante el tiempo de desconexión del respirador suficiente para que la PCO₂ en sangre arterial sea superior a 60 mm de Hg.
- 5- Período de observación

Siempre que el diagnóstico sea únicamente clínico, se recomienda repetir la exploración neurológica según los siguientes períodos:

- A las seis horas en los casos de lesión destructiva conocida.
- A las veinticuatro horas en los casos de encefalopatía anóxica.
- Si se sospecha o existe intoxicación por 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 las condiciones biológicas generales del paciente.
- Los períodos de observación reseñados pueden acortarse a criterio médico, de acuerdo con las pruebas instrumentales.

C) CONDICIONES QUE DIFICULTAN EL DIAGNÓSTICO DE LA PÉRDIDA IRREVERSIBLE DE LAS FUNCIONES ENCEFÁLICAS

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:

- Pacientes con graves lesiones graves del macizo craneofacial o cualquier otra circunstancia que impidan la exploración de los reflejos troncoencefálicos.
- Intolerancia a la prueba de la apnea.
- Hipotermia (temperatura central inferior a 32° C), no corregible.
- Intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del Sistema Nervioso Central.
- Niños menores de un año de edad.

D) PRUEBAS INSTRUMENTALES DE SOPORTE DIAGNÓSTICO

Desde un punto de vista científico no son obligatorias, excluyendo las siguientes situaciones.

- Las referidas como condiciones que dificultan el diagnóstico de muerte encefálica.
- Ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por evidencia clínica o por neuroimagen.
- 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, potenciales evocados multimodales y el electrorretinograma, o prueba de flujo sanguíneo cerebral)
- El número y tipo de pruebas diagnósticas instrumentales a realizar debe valorarse de forma individual, atendiendo a las características particulares de cada caso y a las contribuciones diagnósticas de las técnicas empleadas.

Las pruebas instrumentales de diagnóstico son de dos tipos:

1- Pruebas que evalúan la función neuronal

- Electroencefalografía
- Potenciales evocados multimodales y el electroretinograma

2- Pruebas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral

- Arteriografía cerebral de los 4 vasos.
- Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).
- Angiogramografía cerebral con radiofármacos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica intacta.
- Sonografía doppler transcraneal

E) DIAGNÓSTICO DE LA PÉRDIDA IRREVERSIBLE DE LAS FUNCIONES ENCEFÁLICAS, NO COMPLICADO

Ante un coma de etiología conocida, y una vez excluida la existencia de situaciones que pudieran dificultar el diagnóstico clínico, 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 criterio diagnóstico 5 del apartado B

F) DIAGNÓSTICO DE LA PÉRDIDA IRREVERSIBLE DE LAS FUNCIONES ENCEFÁLICAS EN SITUACIONES ESPECIALES

Diagnóstico de muerte encefálica en situaciones especiales. En aquellas condiciones clínicas en las que existen circunstancias que dificultan o complican el diagnóstico clínico, 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 confirmatorio.

G) RECIEN NACIDOS, LACTANTES Y NIÑOS

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.

El periodo de observación varía con la edad y con las pruebas instrumentales realizadas.

- 1- Neonatos pretérmino: aunque no existen recomendaciones internacionalmente aceptadas, se deben realizar dos exploraciones clínicas y dos electroencefalogramas separados por al menos cuarenta y ocho horas. Este período de observación puede reducirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre ausencia del flujo sanguíneo cerebral.
- 2- Recién nacido a término hasta dos meses: Se deben realizar dos exploraciones clínicas y dos electroencefalogramas separados por al menos cuarenta y ocho horas. Este período de observación puede reducirse si se realiza una prueba diagnóstica que muestre ausencia de flujo sanguíneo cerebral.
- 3- Desde dos meses a un año dos exploraciones clínicas y dos electroencefalogramas separados por al menos veinticuatro horas. La segunda exploración clínica y el electroencefalograma pueden omitirse si se demuestra por medio de una prueba diagnóstica la ausencia de flujo sanguíneo cerebral.
- 4- Entre uno y dos años: dos exploraciones clínicas separadas por doce horas (en presencia de lesión destructiva) o veinticuatro horas (cuando la causa del coma es encefalopatía anóxica-isquémica) Estos períodos de observación pueden reducirse si se dispone de una prueba diagnóstica adicional.

Al aplicarse los criterios neurológicos de diagnóstico de muerte, el médico no expedirá el certificado de defunción, hasta tanto no se hayan cumplido cada uno de ellos, para lo cual consignará aquella hora que coincide con la conclusión de este proceder.

