medigraphic Artemisa en línea

Rev. Mex. Anest.
1993; 16:128 - 136
D.R. Soc. Mex. Anest, 1993

Donación de Organos en el Paciente con Muerte encefálica

José de Jesús Jaramillo-Magaña

RESUMEN

Los avances en las técnicas quirúrgicas y en los agentes inmunosupresores, han ocasionado que el transplante de órganos sea una terapéutica bien establecida. Actualmente nuestra única fuente de órganos para transplante lo constituyen los familiares cercanos y los sujetos en muerte encefálica. Todo aquel paciente cuyo estado neurológico se esté deteriorando hasta tal punto en que la muerte parezca irremediable, deberían ser considerados como candidatos potenciales a donación orgánica. Tal actitud necesita un cambio en la conducta del personal médico y paramédico que interviene en un área hospitalaria para detectar y reconocer a estos donadores. En este trabajo se presenta una serie de medidas terapéuticas necesarias para mantener un sujeto en muerte encefálica, con el objeto de procurar órganos en buen estado necesarios para los transplantes. Estas guías podrán ayudar a incrementar el número de donadores y optimizar las condiciones del órgano transplantado.

Palabras clave: Muerte encefálica, donación de órganos, transplantes.

SUMMARY

MANAGEMENT OF THE ORGAN DONOR WITH BRAIN DEATH.

New immunosuppresive protocols and improved surgical and intensive care procedures have increased the number and range of successful organ transplants so that the demand for organs now exceeds the available supply. To meet the increased need of transplantable organs, medical staff need to recognize which dying patients may be suitable organ donors and how to optimally maintain that donor. This paper reviews the problems that may be encountered when managing organ donors and how the can be solved.

Key words: Brain dead, multiorgan donor, transplantation

La introducción en la práctica médica de agentes inmunosupresores más efectivos y menos agresivos, han modificado totalmente la práctica de transplantes en el humano. Sin embargo, actualmente, la única fuente de órganos para transplante, la constituyen los familiares cercanos (en caso de donaciones de riñón o médula ósea), y los sujetos en muerte encefálica o neomuertos, definición sugerida recientemente[1].

A pesar de que en nuestro país no existe una estadística oficial respecto al número total de transplantes, los últimos años se han favorecido con la implantación de transplante cardiaco, hepático, pulmonar, renal, etc. Nuestra demanda actual de órganos, no es tan impresionante como la de otros países, debido en parte a nuestra idiosincracia y en términos generales a una falta de educación médica y paramédica en la toma de decisiones que involucra retirar un órgano de un cadáver con el corazón aún en funcionamiento.

Ya que la muerte somática es una condición que se presenta entre las 48 - 72 hrs después de la muerte encefálica, es importante que en el paciente candidato a donador de órganos, el diagnóstico de la muerte encefálica se haga con precisión y rapidez con el objeto de evitar el deterioro irreversible de los órganos que eventualmente serán extraídos. Todo paciente cuyo estado neurológico se esté deteriorando hasta el punto en que la muerte parezca inevitable, necesita ser considerado para donación orgánica [2,3]. Esto incluye a pacientes con trauma cerebral severo, isquémia cerebral a consecuencia de hemorragia subaracnoidea, epidural, infarto, asfixia, ahogamiento, paro cardiopulmonar, tumores cerebrales primarios, y auto envenenamiento agudo. Estos últimos pacientes se deberán considerar como potenciales donadores de órganos una vez que la droga se

Departamento de Neuroanestesiología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México D.F.

CUADRO I

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOMA DE DECISIONES EN EL CASO DE DONACION DE ORGANOS POR SUJETOS EN MUERTE ENCEFALICA

IDENTIFICACION DEL DONADOR

Criterios de Inclusión
Criterios de Exclusión

DIAGNOSTICO DE MUERTE ENCEFALICA

Criterios de I,II y III generación.
Presencia de actividad espinal.
Diagnóstico diferencial.
Reconocimiento de los reflejos en masa.

MANTENIMIENTO DEL DONADOR

Preoperatorio
Transoperatorio

haya eliminado y no contribuya en ninguna forma al estado clínico.

Sin embargo, la disponibilidad de órganos humanos está limitada al número de pacientes con muerte encefálica. Aunque todos los órganos de los pacientes con muerte encefálica fueran transplantados, la demanda sería tan alta que pronto superaría la disponibilidad total. Otra alternativa podría ser el uso de tejidos embrionarios u órganos artificiales, o células mantenidas en medios de cultivo. La tecnología médica de los próximos años, podría diferir considerablemente de la de la década de los 90s[3].

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de la muerte encefálica en un potencial donador de órganos, el manejo médico deberá consistir en una serie de medidas encaminadas a evitar la muerte somática y obviamente la muerte celular. A partir de este momento, deberá considerarse que los órganos del donador cadavérico ya pertenecen al receptor y por lo tanto todas las medidas de orden médico deberán tomarse en orden de procurar que el órgano donado se encuentre en las mejores condiciones al ser transplantado. Existe evidencia experimental en animales sobre las consecuencias de transplantar un órgano proveniente de un donador en quien no se ha establecido un protocolo de ''mantenimiento'', con la lógica consecuencia en el receptor [1,2,4,5]. Tal tipo de experimentación no puede éticamente ser reproducida en el ser humano.

El acto filosófico de la donación lleva consigo el de mejorar la condición del receptor, por lo que es importante considerar varios factores en la toma de decisiones para calificar a un sujeto como candidato a donador. A) Identificación del donador, B) Establecimiento del diagnóstico de la muerte encefálica y C) Mantenimiento del donador (Cuadro I)

A) Identificación del donador.

Generalmente todos los pacientes que llenan los criterios de muerte encefálica candidatos a extracción de órganos, son personas jóvenes, sin patología previa ni concomitante, que han sufrido un traumatismo grave compatible con la vida, un infarto cerebral o alguna lesión que compromete severamente la función cerebral y la mentación humana, hasta un punto donde la función es imposible y totalmente irreversible. Todo aquel paciente con deterioro neurológico progresivo hasta este estado de irreversibilidad debe de ser considerado como potencial donador. Este criterio es compartida por varios autores[2,3] y el estudio presidencial sobre el acto de la muerte de los EUA para ejemplo, indica que la pérdida de la función o la irreversibilidad de la función son compatibles con el diagnóstico de la muerte encefálica[6].

Estos pacientes sin embargo, deben de llenar ciertos criterios entre los que se encuentran criterios de exclusión relativos y absolutos. Absolutos: pacientes (ancianos) mayores de 65 años: generalmente son individuos con padecimientos ateroescleróticos, cardiopatas, con enfermedades metabólicas, etc., que contraindican la extracción de órganos vascularizados como corazón, hígado, riñón, intestino delgado, pero que sin embargo no contraindican la donación de piel y córneas. Pacientes con traumatismo directo sobre los órganos necesarios y aquellos con leucocitosis inexplicable son contraindicaciones absolutas para la extracción. Enfermedades transmisibles como las producidas por paludismo, hepatitis, TB, citomegalovirus, briones, herpes soster, y la presencia de HIV son contraindicaciones absolutas, respecto a la donación[2,7]. Cualquier paciente candidato a extracción de órganos debe tener el diagnóstico laboratorial y de gabinete de ausencia de enfermedades transmisibles. La posibilidad de contagio de estas enfermedades ha sido comunicado en la literatura, respecto al transplante de córneas y al uso de hormona de crecimiento de origen humano[8-10]. Una historia clínica cuidadosa, siempre que sea posible, podría evitar -toda proporción guardada-, la posibilidad de transplantar un órgano capaz de provocar el desarrollo de una enfermedad en el receptor. No tiene objeto prolongar la agonía de un insuficiente renal a quién se le ha transplantado un riñón de un donador cadavérico con Creutzfeldt-Jakob o HIV positivo.

Los criterios de exclusión relativos se refieren únicamente al estado general del órgano que se pretende tomar. Por ejemplo, el páncreas puede estar totalmente lesionado, pero el corazón puede estar en condiciones favorables. Es en

CUADRO II
SECUELAS FISIOLOGICAS DE LA MUERTE ENCEFALICA

SECUELAS	CAUSA	MANEJO
Hipotensión	Choque neurogénico, hipovolemia	Mantener volumen intravascular; apoyo con inotrópicos (en orden de preferencia): dopamina 10 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$; Dobutamina 15 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$; adrenalina 0.1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$; noradrenalina y dopamina 2 - 4 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$.
Arritmia - bradicardia	Daño al SNC; hipotermia; anormalidades electrolíticas y ácido base, isquemia miocardica	Resistentes a atropina; drogas cronotrópicas o marcapasos temporal.
Hipoxemia	Central o pulmonar	PaO_2 = 100 .150 mm Hg $PaCO_2$ = 30 - 35 mm Hg pH = 7.30 - 7.35 PEEP 7.5 cm H_2O FiO_2 0.40 (corazón, pulmón).
Diabetes insipida	Disfunción hipofisiaria o hipotalámica	Reemplazo de volumen; vasopresina (0.1 U/min) o DDAVP (0.3 µg/kg IV) para mantener gasto urinario de 1.5 - 3 $mL.Kg^{-1}.h^{-1}$; corregir anormalidades electrolíticas, apoyo inotrópico.
Hipotermia	Pérdida de la regulación hipotalámica de la temperatura	Calentamiento agresivo para mantener la temperatura por arriba de 34 °C.
Alteraciones endócrinas	Pérdida de la regulación hipotalámica	Normalizar T_3, T_4 y $_rT_3$
Coagulopatías	Liberación de agentes fibrinolíticos	Transfundir concentrados plaquetarios y plasma rico en plaquetas.
Anemia	Hemorragia, hemodilución	Transfusión para mantener hematrocrito por arriba de 30%

estos casos que el equipo de transplantes debe de tomar la decisión acerca de extraer uno u otro órgano para eventualmente ser transplantado en el receptor.

B) Diagnóstico de muerte encefálica.

Existe actualmente cerca de 30 criterios para definir el diagnóstico de muerte encefálica. Todos estos sin embargo, se basan en la pérdida de las funciones corticales y de tallo cerebral, así como en la pérdida de respuestas estructuradas e integradas por arriba del agujero magno. La base anatómica para definir la muerte encefálica es la ausencia de funciones por arriba del agujero magno[11,12]. Sin embargo, una lesión intracraneal que se traduzca en muerte encefálica (ME), puede dejar zonas ''intactas'' o funcionando anormalmente, de tal manera que ciertas respuestas puedan ser integradas. Se ha demostrado que actividad del EEG a 2.5 µV (cerca del umbral ruido/actividad del EEG), pueden ser falsas positivas de ''vida cerebral'', cuando esta se define en términos de sapiencia, conciencia, lucidez etc.,[13-15]. Además de que esta actividad puede relacionarse con estructuras cerebrales aún funcionado pero en un estado tal que su recuperación no es probable. Por otro lado, la ausencia de

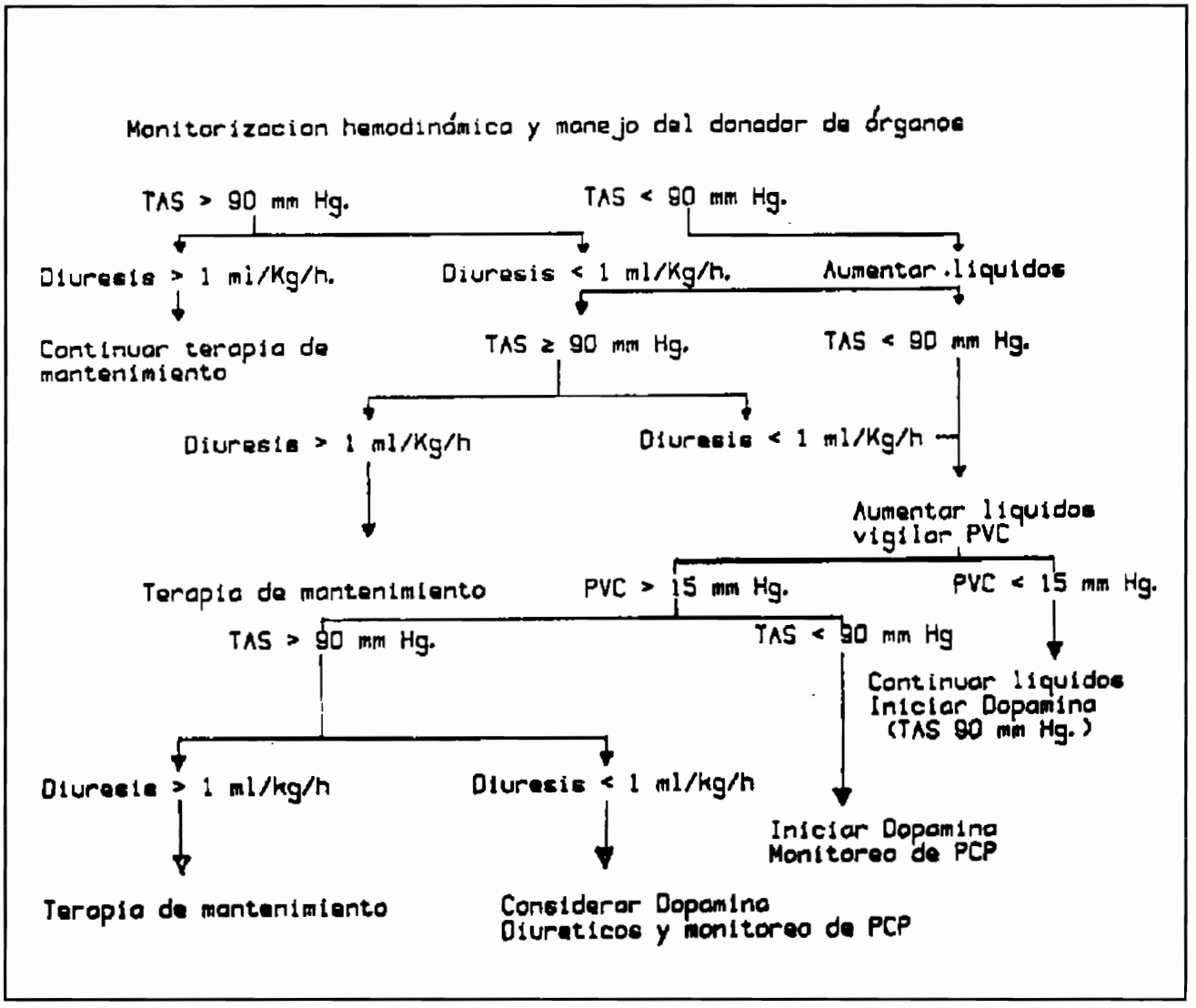

Figura 1. Algoritmo para el manejo hemodinámico del donador de órganos. PCP: presión capilar pulmonar; PVC: presión venosa central; TAS: Tensión arterial sistólica

funciones por arriba del agujero magno, con la presencia de una médula espinal teóricamente intacta, representa una preparación humana cuadripléjica muy parecida a una preparación animal espinal.

Aunque para el diagnóstico de muerte encefálica no es estrictamente necesario la demostración de un EEG isoeléctrico, y puede realizarse sobre bases clínicas, desde el punto de vista legal este diagnóstico debe de sustentarse por la presencia de un EEG isoeléctrico repetido en un plazo de 6 horas y sin respuesta a estímulos externos. En hospitales donde no sea posible realizar un EEG, el diagnóstico de muerte encefálica debe hacerlo un profesional con experiencia (neurólogo, neurocirujano, anestesiólogo, intensivista), ajeno al equipo médico a cargo del paciente y ajeno al equipo médico encargado de la extracción.

Cuando se cumplen satisfactoriamente todos los requisitos necesarios para realizar la extracción de un donador cadavérico, el equipo quirúrgico y especialmente el Anestesiólogo, deberá corroborar que los criterios se cumplen en el 100%, que no hay discrepancias entre los familiares y que se ha firmado el certificado de defunción. Durante la fase de identificación del donador y establecimiento de la ME, el candidato a donador deberá recibir en la Unidad de Cuidados Intensivos el tratamiento específico, sin reparar en costos, destinado a evitar el deterioro somático, como si el sujeto estuviera vivo y en estado crítico potencialmente recuperable.

Con respecto a la prueba de la apnea, esta deberá realizarse siempre en presencia de oxigenación apneúsica. Una prueba de apnea sin oxigenación pasiva no es recomendable, porque además de sus efectos potencialmente peligrosos para un cerebro en mal estado pero potencialmente recuperable, la hipoxemia resultante podría ocasionar movimientos complejos de las extremidades y del tronco, probablemente a consecuencia de isquemia medular, que podrían confundirse con movimientos de origen cerebral[16-21].

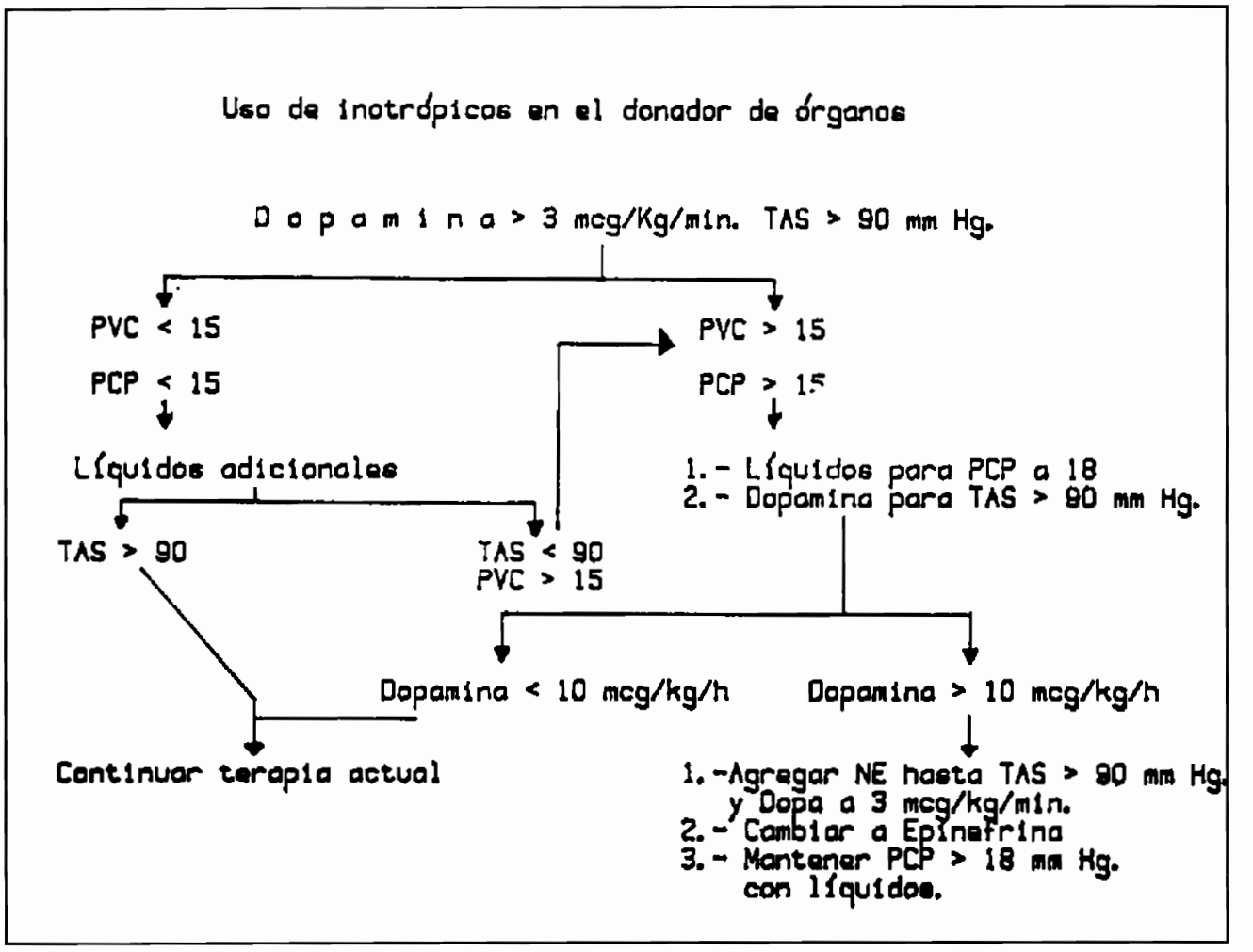

Figura 2. Uso de Inotrópicos en el donador de órganos. PCP: presión capilar pulmonar; PVC: presión venosa central; TAS: Tensión arterial sistólica

C) Mantenimiento del donador.

Ya se ha mencionado que durante las fases de identificación del donador y establecimiento de la muerte encefálica, el sujeto deberá recibir todos las medidas encaminadas a evitar el deterioro de la muerte somática. Este mantenimiento además del proporcionado con la ventilación mecánica deberá de consistir en dos fases. La fase preoperatoria y la fase transoperatoria.

Manejo preoperatorio:

El principal objetivo del manejo preoperatorio del donador potencial es la estabilidad hemodinámica y el soporte de la homeostasis corporal en la unidad de cuidados intensivos. Existen pocos estudios que apoyen el dogma del exceso en el cuidado del donador con muerte encefálica, pero es imposible éticamente realizar un estudio doble ciego y controlado que evalué los efectos de un manejo excelente y que evite el deterioro somático en el donador con otro que solo mantenga la ventilación y el aporte hidroelectrolítico sobre el estado de la función orgánica una vez hecho el transplante.

Los puntos básicos de manejo incluyen el cuidado continuo de la condición primaria del paciente, dejando atrás el énfasis en la reanimación cerebral y en la restricción de volumen para mejorar la oxigenación celular y la perfusión, anticipándose a las secuelas fisiológicas de la muerte encefálica.

Los problemas comunes en el cuidado del donador incluyen hipotensión, arritmias, problemas respiratorios, diabetes insipidus, sépsis, hipotermia, anemia, anormalidades endócrinas y transtornos de la coagulación (Cuadro II).(figuras 1 a la 4)[2,3,7].

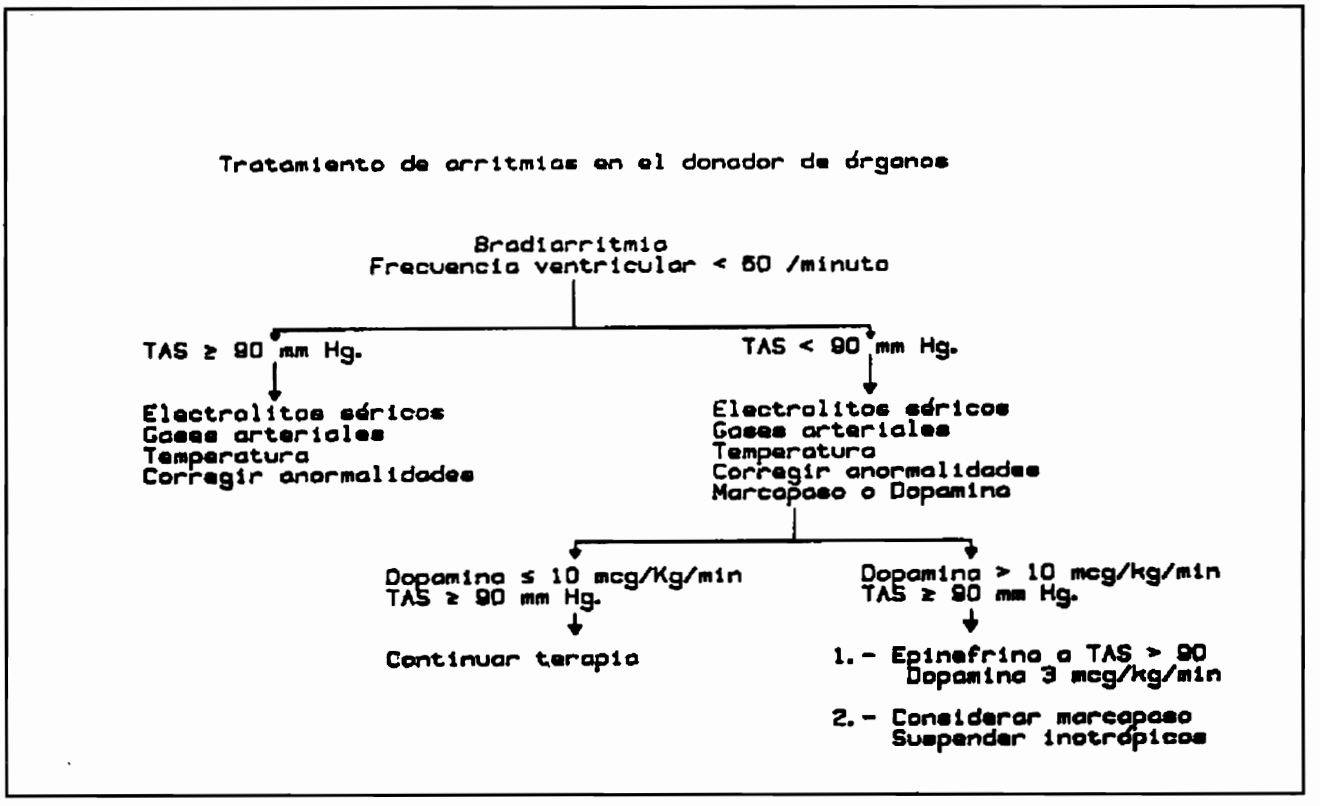

Figura 3. Algoritmo para el manejo de las arritmias en el donador de órganos. TAS: presión arterial sistólica

Hipotensión.

La hipotensión aparece invariablemente después de que la muerte encefálica se ha establecido. El inicio puede ser insidioso o agudo. Hipovolemia, disfunción ventricular izquierda, disminución en las resistencias vasculares sistémicas por falta de impulsos de origen central y anormalidades endócrinas contribuyen a la hipotensión[2,22]. La terapia inicial deberá incluir agresiva terapia con líquidos de reposición. Algunos grupos se avocan al uso de soluciones coloides como el dextran de alto y bajo peso molecular mientras que otros se apegan al uso de soluciones con ringer lactado[7]. La terapia inicial deberá incrementar la presión venosa central y en su caso la presión capilar pulmonar en cuña aproximadamente a 15 mm Hg. Sin embargo, la elección de los líquidos de reemplazo se deberá basar en el tipo de líquidos perdidos, los niveles de hemoglobina, los niveles de electrolítos, etc. Deberán evitarse soluciones a base de glucosa debido a que la hiperglucemia puede facilitar la diurésis osmótica. El algoritmo utilizado para el manejo de la hipotensión se presenta en la figura 1.

En individuos con choque neurogénico espinal profundo, puede ser necesaria la estimulación con simpaticomiméticos alfa adrenérgicos y vasoconstricción para apoyar la perfusión orgánica durante la rehidratación[23].

Arritmias

Arritmias auriculares y ventriculares así como diversos tipos de bloqueos de conducción aparecen el individuo con ME.

Estas arritmias pueden resultar de alteraciones en la temperatura, alteraciones electrolíticas, hipotensión, isquemia miocárdica, infusión de inotrópicos, contusión miocárdica e hipertensión intracraneal. También debido a la pérdida de los impulsos inhibitorios por la sección del vago. Ya que estos pacientes con bradiarritmias son insensibles a la administración de atropina[24], pueden requerir el uso de marcapasos temporales. Las taquiarritmias y las arritmias ventriculares son frecuentemente los primeros signos de hipovolemia. Así que las alteraciones en la volemia deberán ser corregidas inmediatamente. (figura 2).

Diabetes insipida.

La diabetes insipida es causada por un déficit parcial o completo en la producción y liberación de la hormona antidiurética (diabetes insipida central) o por una pérdida de la sensibilidad del tubo colector renal a la acción de la hormona antidiurética (diabetes insipida nefrogénica). El tratamiento consistirá en el reemplazo de las perdidas

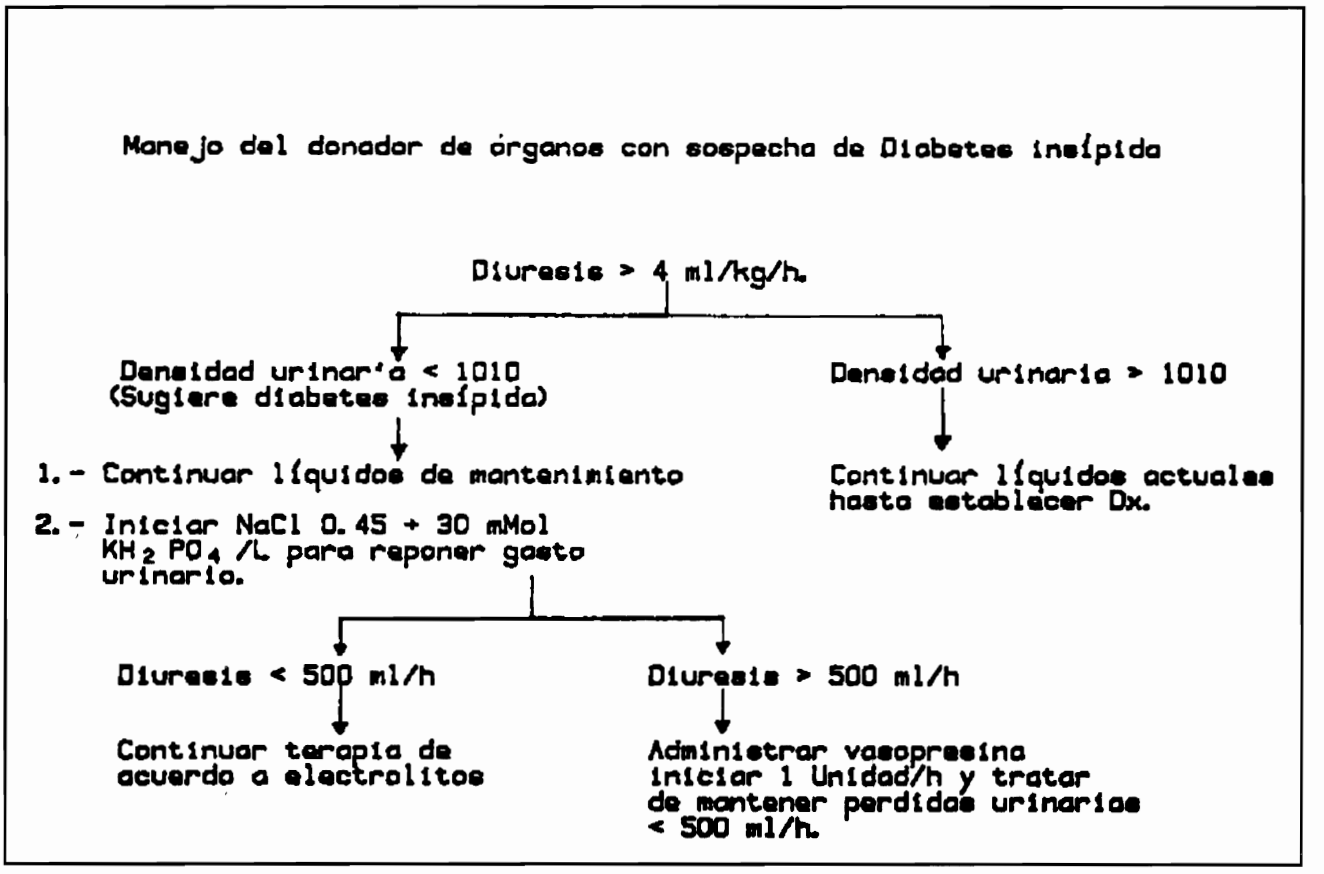

Figura 4. Algoritmo para el manejo del donador de órganos con sospecha de Diabetes Insipida. Los electrolitos séricos y urinarios y la osmolaridad sérica y urinaria deberán de cuantificarse para establecer el diagnóstico y guiar la terapéutica adecuada

urinarias sobre una base de volumen a volumen. El tipo de líquidos que deberán ser utilizados dependerá de los valores de electrolítos séricos. El volumen total de agua libre, específicamente la pérdida de agua representará un 2% del peso corporal expresado en litros (ejemplo, un hombre de 60 Kg, 0.02 L/kg x 60 kg = 3 L). Cuando el gasto urinario exceda de 5 - 7 mL/kg deberá considerarse el uso de vasopresina (figura 3). En pacientes anestesiados, se ha medido el nivel plasmático de vasopresina en niveles basales de 3 pg/mL[25,26], pero durante la estimulación quirúrgica (incisión) estos niveles se incrementan hasta 200 pg/mL, sin que esto aparentemente tenga consecuencias sobre la función del órgano[27,28].

Coagulopatías.

El problema final que ocurre ocasionalmente en el sujeto con muerte encefálica es la coagulopatía[2,7,29]. La liberación continua de grandes cantidades de agentes fibrinolíticos tisulares del cerebro necrótico o isquémico probablemente inician y mantienen la coagulopatía. Los productos de la fibrina y depósitos de hemoglobina libre en diferentes órganos (principalmente riñón y pulmones) y el sangrado clínico, hacen a estos donadores muy difíciles de mantener[30,31]. En estos pacientes se transfunden paquetes globulares para mantener un hematocrito por arriba del 30% y concentrados plaquetarios para mantener una cuenta de plaquetas sobre $30X10^9$/L, así como plasma fresco congelado hasta que cese el sangrado evidente de heridas y de sitios de punción percutánea. A pesar de estos pasos, puede aparecer alteración de los riñones muy frecuentemente antes de la extracción, pero el corazón y el hígado pueden ser extraídos favorablemente[2].

Manejo transoperatorio

La declaración de la muerte deberá hacerse antes de pasar al sujeto a la sala de operaciones y el certificado de defunción deberá de haberse firmado. El anestesiólogo deberá verificar la documentación médica y legal pertinente a cada caso así como el consentimiento de los familiares. En tanto no se cumplan estos requisitos, ningún donador deberá pasar a la sala de cirugía. Cuando el donador va ser transferido a otro centro o al centro de transplantes, los criterios de muerte encefálica del segundo hospital deberán de cumplirse, en el caso de tener otro tipo de criterios diagnósticos de muerte encefálica. El manejo intensivo de la unidad de cuidados intensivos deberá continuar en la sala de operaciones con énfasis en optimizar la perfusión orgánica y la oxigenación. La hipercapnia con una $PaCO_2$ mayor o igual de 45 mm Hg puede optimizar la perfusión orgánica,

al evitar el vasoespasmo arterial iatrogénico por el efecto vasodilatador directo de la hipercapnia y el mejoramiento en el gasto cardiaco por estimulación del sistema nervioso simpático. Hipercapnia moderada ($PaCO_2$ mayor de 50 mmHg) aumentará el flujo sanguíneo de la vena porta pero reducirá el flujo sanguíneo hepático total con una caída concomitante en la función hepática[32,33].

Ya que con el mejoramiento de las funciones metabólicas y de perfusión tisular, el estado de choque espinal puede limitarse y eventualmente desaparecer, es posible que durante la incisión quirúrgica los pacientes experimenten cuadros de hipertensión y taquicardia, rigidez muscular, erubescencia, movimientos involuntarios, diaforésis e inestabilidad hemodinámica[34-37], por lo que será conveniente anteponerse a tales circunstancias que podrían ocasionar respuestas conductuales desfavorables en el personal paramédico de los quirófanos durante la extracción. En ocasiones bastará con la administración de algún agente hipotensor (nitropusiato, nitroglicerina o esmolol), sin embargo en ocasiones será necesario la administración de un anestésico inhalado así como la administración de un analgésico opiaceo[37]. Para evitar la actividad neuromuscular refleja y facilitar la exposición quirúrgica se deberá administrar un relajante no despolarizante como el pancuronio o vecuronio en dosis necesarias para producir una relajación muscular adecuada. Para mantener la estabilidad hemodinámica podrán utilizarse los mismos algoritmos de manejo descritos anteriormente. En el evento de la posibilidad de un paro cardiaco durante la extracción, deberá iniciarse la reanimación cardiopulmonar para mantener una circulación y perfusión efectivas. La extracción del hígado y los riñones deberán proceder rápidamente con el pinzamiento de la aorta a nivel del diafragma y la infusión de solución de preservación fría.

El apoyo anestésico del donador de órganos continuará hasta la oclusión quirúrgica de la aorta proximal y el inicio *in situ* de lavado de los órganos, después de lo cual todas las medidas de monitoreo y de aporte vital serán desconectadas.

Se desconoce el impacto de la supresión de las medidas de aporte vital y de la ventilación mecánica del donador sobre el personal de enfermería y paramédico que participan en el acto de la donación.

CONCLUSIONES

Para satisfacer el incremento en la demanda de órganos, es necesario identificar y mantener donadores cadavéricos hasta que los órganos puedan ser donados. El mantenimiento de un donador cadavérico, un sujeto en muerte encefálica constituye un cambio sustancial en la calidad del manejo por parte del equipo médico. A pesar de que los individuos se encuentran legal y orgánicamente muertos, se deberán mantener con el corazón latiendo y con adecuado apoyo sistémico. La orden de no resucitar obviamente carece de sentido cuando se encuentra en presencia de un donador potencial. Es posible que en el futuro, la investigación básica y clínica estudie la influencia de la administración de inotrópicos sobre la perfusión orgánica y sirva de guía en el cuidado de los pacientes.

También es posible que al aumentar nuestro nivel de educación respecto a la necesidad de donación y a la identificación de donadores, las medidas de apoyo cardiopulmonar y sistémico encaminadas a evitar el deterioro somático de los pacientes en muerte encefálica, favorezcan el grado de "espinalización" de estos pacientes y que las respuestas medulares a consecuencia de la estimulación dolorosa sean observadas más frecuentemente. Este simple hecho sugiere el estudio experimental de las funciones espinales sobre la nocicepción, sin que se pasen por alto las cuestiones éticas sobre la experimentación en seres humanos más allá de la vida.

REFERENCIAS

1.-**Coller BS.** The Newly dead as research subjects. *Clin Res* 1989;37:487-494.
2.-**Soifer BE, Gelb AW.** The multiple organ donor: Identification and management. *Ann Int Med* 1989;110:814-823.
3.-**Jaramillo-Magaña JJ.** Muerte cerebral, donación de órganos y anestesia. Sociedad Mexicana de Anestesiología. XV Curso anual de actualización en Anestesiología, 1989, pp 42-46.
4.-**Grenvik A.** Ethical dilemmas in organ donation and transplantation. *Crit Care Med* 1988;16:1012-1018.
5.-**Coller BS, Scudder LE, Berger HJ, Iuliucci JD.** Inhibition of human platelet function in vivo with a monoclonal antibody. With observations on the newly dead as experimental subjects. *Ann Int Med* 1988;109:635-638.
6.-**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 behavioural research. *JAMA* 1981;246:2184-2186.
7.-**Robertson KM, Cook DR.** Perioperative management of the multiorgan donor. *Anesth Analg* 1990;70:546-556.
8.-**Davanipour Z.** Epidemiology. In: Creutzfeldt-Jakob Disease and other transmissible spongiform encephalopaties. **Bastian FO** (ed). Chapter 8, Mosby Year Book, 1991. pp 131-152.
9.-**Brown P.** The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy. *Neurology* 1988;38:1135-1137.
10.-**Brown P.** Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: A drama in three acts. *Pediatrics* 1988;81:85-92.
11.-**Pallis Ch.** ABC of brain stem death. From brain death to

brain stem death. *Br Med J* 1982;285:1487-1490.

12.-**Pallis Ch.** ABC of brain stem death. Reappraising death. *Br Med J* 1982;285:1409-1412.

13.- **Leetsma JE, Hughes JR, Diamond ER.** Temporal correlates in brain death. EEG and clinical relationships to the respirator brain. *Arch Neurol* 1984;41:147-152.

14.-**Spudis EV, Penry JK, Link AS.** Paradoxical contributions of EEG during proctated dying. *Arch Neurol* 1984;41:153-156.

15.-**Bernstein IM, Watson M, Simmons GM, Catalano PM, Davis G, Collins R.** Maternal brain death and prolonged fetal survival. *Obstet Gynecol* 1989;74:434-437.

16.-**Mandel S, Arenas A, Scasta D.** Spinal automatism in cerebral death. *New Engl J Med* 1982;307:501.

17.- **Roper AH.** Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurol* 1984;34:1089-1092.

18.- **Jordan JE, Dyess E, Cliett J.** Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurol* 1985;35:1082.

19.- **Heytens L, Verlooy J, Gheuens J, Bossaert L.** Lazarus sign and extensor posturing in a brain dead patient. *J Neurosurg* 1989;71:449-451.

20.- **Turmel A, Roux A, Bojanowski MW.** Spinal man after declaration of brain death. *Neurosurg* 1991;28:298-302.

21.- **Canetti V.** Diagnóstico clínico de muerte encefálica. **Rev Mex Anest** 1993;16:85-94

22.- **Nishimura N, Miyata Y.** Cardiovascular changes in the terminal stage of disease. *Resuscitation* 1984;12:175-180.

23.- **Slapak M.** The immediate care of potential donors for cadaveric organ transplantation. *Anaesthesia* 1986;33:700-709.

24.- **Vaghadia H.** Atropine resistance in brain-dead organ donors. *Anesthesiology* 1986;65:711-712.

25.-**Lefer AM, Hock CE.** Vasoactive agents as mediators in circulatory shock. In: **Chernow B, Shoemaker WC**. eds, Critical Care: State of the Art . v7. Fullerton, California: Society of Critical Care Medicine; 1986:353-380.

26.- **Philbin DM, Coggins CH.** Plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1978;49:95-98.

27.-**Robertson GL.** Vasopressin in osmotic regulation in man. *Annu Rev Med* 1974;25:315-322.

28.- **Blaine EM, Tallman RD, Frolicher D, Jordan MA, Bluth LL, Howie MB.** Vasopressin supplementation in a porcine model of brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1984;38:459-464.

29.-**Levinson MM; Copeland JC.** The organ donor: physiology, maintenance, and procurement considerations. In: **Brown BR**, ed. Anesthesia and Transplantation Surgery. Philadelphia: FA Davis Co.;1987, pp 31-45.

30.-**Miner ME, Kaufman HH, Graham SH.** Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: frequency and prognosis implication. *J Pediatr* 1982;100:687-691.

31.-**Deykin D.** The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. *New Engl J Med* 1970;283:636-644.

32.- **Gelman S.** Carbon dioxide and hepatic circulation. *Anesth Analg* 1989;69:149-151.

33.- **Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, Takaori M.** Effects of hypocapnia and hypercapnia on splachnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesth Analg* 1989;69:152-157.

34.-**Drory Y, Ouaknine G, Kosary IZ, Kellermann JJ.** Electrocardiographic findings in brain death; description and presumed mechanism. *Chest* 1975;67:425-431.

35.-**Kuwagata Y, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T.** Hemodynamic response with passive neck flexion in brain death. *Neurosurgery* 1991;29:239-241.

36.- **Wetzel RC, Setzer N, Stiff JL, Rogers MC.** Hemodynamic responses in brain dead organ donor patients. *Anesth Analg* 1985;64:125-128.

37.- **Jaramillo-Magaña JJ, Igartua-García L.** Reflejo de masa en donadores de órganos con muerte cerebral. **Rev Mex Anest** 1992;15:3-6.