

Diagnóstico de muerte cerebral en niños y neonatos. Particularidades diagnósticas

J. CASADO FLORES

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital Universitario del Niño Jesús. Madrid.

Objetivos. Conocer los criterios para el diagnóstico de muerte encefálica en pediatría.

Material y métodos. Revisión de los artículos publicados sobre muerte encefálica en niños en los últimos 20 años. Búsqueda en la base de datos Medline. Selección y clasificación de los artículos según los niveles de evidencia.

Resultados. El diagnóstico clínico de muerte encefálica en recién nacidos, lactantes y niños se basa en los mismos criterios que en edades posteriores de la vida, pero con algunas particularidades: a) ausencia de la función cerebral (coma profundo); b) ausencia de actividad del tronco cerebral, reflejos del tronco y prueba de apnea; los neonatos, especialmente pretérminos precisan una exploración, detenida y repetida que asegure la pérdida de las funciones cerebrales y tronco, ya que algunos de estos reflejos pueden no haberse desarrollado o ser de incipiente aparición. La prueba de apnea necesita menos tiempo ya que la elevación de PCO_2 en niños es más rápida; c) causa conocida, irreversible de la lesión; d) período de observación que asegure la irreversibilidad del cuadro, variable, que oscila entre 24-48 horas, dependiendo de la edad y causa del coma.

Los métodos instrumentales de diagnóstico (electrocardiograma, potenciales evocados, Doppler, gammagrafía) son útiles para acortar el período de observación aunque la sensibilidad es inferior que en los adultos. Las pruebas de

flujo cerebral y electroencefalograma no son útiles para el diagnóstico de muerte encefálica en neonatos anencefálicos.

Conclusión. La muerte encefálica en recién nacidos lactantes y niños puede diagnosticarse utilizando los mismos criterios que en adultos, con algunas particularidades. Los tiempos de observación son más largos y los reflejos del tronco en los pretérminos pueden ser de difícil exploración. Las pruebas instrumentales en neonatos son menos específicas.

PALABRAS CLAVE: *muerte encefálica, muerte cerebral, anencefalia, neonatos, niños.*

DIAGNOSIS OF BRAIN DEATH IN CHILDREN AND NEONATES. DIAGNOSTIC ASPECTS

Purpose. To analyze the diagnostic criteria for brain death in children.

Material and methods. Articles on brain death in children published over the last 20 years were reviewed, selected and classified according to the level of evidence.

Results. The clinical diagnosis of brain death in neonates, infants and children are based on the same criteria as those used in adults, but have some unique aspects: a) absence of brain stem activity (profound coma); b) absence of brain stem activity, reflexes and apnea test; (neonates especially the pre-term, must be evaluated carefully and repeatedly to confirm the absence of brain and brain stem functions since some of these reflexes may not have developed or are only beginning to appear. The apnea test requires less time since the elevation of PCO_2 is faster in children); c) known irreversible cause of the lesion; d) observation period to confirm it is irreversible, which can range from 24-48 hours depending on the age and the cause of coma.

Correspondencia: Dr. J. Casado Flores.
Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital del Niño Jesús.
C/ Menendez Pelayo, 65.
28009 Madrid.

Manuscrito aceptado el 20-IX-1999.

The diagnostic techniques (ECG, evoked potentials, Doppler, scintiscanning) are useful to reduce the observation period, although their sensitivity is less in children than in adults. The brain flow test and EEG are not useful in the diagnosis of brain death in anencephalic patients.

Conclusions. Brain death in neonates, infants and children can be diagnosed using the same criteria as in adults, although there are some unique features that should be taken into account. The observation period is longer and the brain stem reflexes in the pre-term may be difficult to assess. The diagnostic techniques are less specific in neonates.

KEY WORDS: *Brain death, anencephaly, neonates, children.*

(*Med Intensiva* 2000; 24: 167-175)

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico clínico de muerte cerebral en recién nacidos, lactantes y niños se basa en los mismos criterios que en edades posteriores de la vida, aunque con algunas modificaciones. Desde 1981 estos criterios están bien establecidos en adultos y niños mayores de 5 años^{1,2}, pero no en lactantes pequeños y neonatos. Éstos, especialmente los recién nacidos pretérmino, tienen dificultades específicas para identificar en ellos la muerte cerebral definida por: a) la irreversibilidad del cuadro, y b) el cese de todas las funciones corticales y del tronco cerebral, pilares en los que se sustenta el diagnóstico clínico de muerte cerebral.

En 1987 la *Task Force on Brain Death in Children*³ publica las guías para la determinación de muerte cerebral en niños mayores de 7 días, recomendaciones aceptadas por la *American Academy of Pediatrics*, *American Academy of Neurology*, *American Bar Association*, *American Neurology Association*, *Child Neurology Society* y el *National Institute of Neurology and Communicative Disorders and Stroke*, y utilizadas en gran parte del planeta (tabla 1).

Aunque estas recomendaciones han sido aceptadas como guía por buena parte de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y Neonatales (UCIN), quedan interrogantes derivados de la escasa experiencia en niños pequeños y recién nacidos durante la primera semana de vida. Estas cuestiones se deben a: a) el cese de todas las funciones cerebrales/tronco cerebral son difíciles de evidenciar; b) la irreversibilidad del proceso es frecuentemente difícil de establecer y requiere un período variable de observación que garantice su irreversibilidad; c) el papel de la hipotensión arterial en la pérdida de las funciones cerebrales es poco conocido, y d) la utilidad de las exploraciones complementarias, la actividad eléctrica cerebral y el flujo sanguíneo cerebral no es tan precisa como en edades posteriores de la

vida. En este artículo desarrollaremos la validez de cada una de estas cuestiones y las bases que lo soportan. Las opiniones vertidas en este informe están basadas en estudios con niveles de evidencia clase II y III.

PERÍODO DE OBSERVACIÓN

La irreversibilidad del cuadro sólo puede establecerse conociendo que la causa del coma es una lesión estructural no reversible y estructural (lo que supone descartar patología tóxica, metabólica, infecciosa o neuroquirúrgica tratables) y tras un período de observación, que permita verificar que la clínica de muerte cerebral persiste durante este tiempo. Las exploraciones complementarias o instrumentales ayudan a identificar la irreversibilidad del cuadro clínico.

Los criterios actualmente existentes en el mundo, referidos a pediatría, son los siguientes:

La *Task Force* para la determinación de muerte en niños mayores de 7 días³, recomienda períodos de observación que oscilan entre 24-48 horas dependiendo de la edad y la causa del coma (tabla 1). Recomienda realizar exploraciones instrumentales, electroencefalogramas (EEG), o determinación del flujo sanguíneo cerebral a los menores de 1 año, siendo optativos en los de mayor edad. La *Task Force* no se pronuncia en neonatos a término o pretérmino menores de 7 días.

El comité *ad hoc* para la determinación de muerte cerebral del Hospital de Niños de Boston⁴ aconseja un período de observación variable dependiente de la causa del coma (seis horas en el trauma craneal inoperable, 24 horas en encefalopatía hipóxico-isquémica). El comité no recomienda exploraciones complementarias cuando la causa del coma es conocida y la exploración clínica es inequívoca de pérdida de la función cortical y del tronco cerebral. Tampoco hace distinción con la edad, siendo estas recomendaciones válidas para neonatos, lactantes y niños.

Ashwall y Schneider⁵ establecen para neonatos a término o pretérmino un período de observación de 24 horas cuando, además de los criterios clínicos de muerte cerebral, aparece un EEG isoelectrico o ausencia de flujo sanguíneo cerebral en el examen isotópico. En ausencia de estas exploraciones es recomendable ampliar el período de observación a 48 horas para confirmar el diagnóstico⁶.

Parke et al⁷, basados en un estudio retrospectivo de 60 paciente pediátricos, incluidos neonatos con muerte cerebral, concluyen que los criterios clínicos de muerte cerebral son suficientes para el diagnóstico, y que cuando no se reúnan todos los criterios clínicos, pueden ser empleados los métodos auxiliares para el diagnóstico.

VALIDEZ DEL EXAMEN NEUROLÓGICO

En las primeras semanas de la vida el examen neurológico para establecer las pérdidas de las funciones corticales y del tronco cerebral pueden ser

TABLA 1. Guía para la determinación de la muerte cerebral en niños

<p>Historia Determinar la causa inmediata del coma para asegurar la ausencia de procesos tratables o reversibles (tóxicos, sedantes, hipnóticos, agentes curarizantes, hipotermia, hipotensión y procesos tratables quirúrgicamente)</p> <p>Examen clínico Cese de las funciones corticales manifestadas por Coma: pérdida completa de la conciencia, vocalización y actividad voluntaria Ausencia de la función del tronco cerebral definida por Midriasis o pupilas intermedias que no responden al estímulo luminoso. Algunos fármacos pueden interferir o anular la valoración pupilar Ausencia de movimientos oculares espontáneos y de los inducidos por los exámenes oculocefálicos y calóricos (oculovestibulares) Ausencia de movimientos de la musculatura bulbar incluyendo los músculos faciales y orofaríngeos Ausencia de los reflejos corneal, nauseoso, tusígeno, de succión y peribucal Ausencia de movimientos respiratorios cuando se desconecta al paciente del respirador (prueba de la apnea). Esta exploración puede realizarse únicamente cuando el paciente cumple otros criterios de muerte cerebral El paciente no debe estar hipotérmico ni hipotenso de forma significativa para su edad Debe existir hipotonía muscular y falta de movimientos espontáneos o inducidos, excluyendo los fenómenos medulares como la retirada refleja o las mioclonías espinales El examen debe ser compatible con muerte cerebral durante todo el período de observación y de práctica de pruebas complementarias</p> <p>Período de observación según la edad Depende de la edad y de las pruebas complementarias Desde 7 días hasta 2 meses: dos exploraciones y dos EEG separados al menos 48 horas Desde 2 meses a 1 año: dos exploraciones y dos EEG separados al menos por 24 horas. No es necesaria la repetición de la exploración y el EEG si una arteriografía radioisotópica concomitante muestra una falta de visualización de las arterias cerebrales Mayor de 1 año: dos exploraciones separadas al menos 12 horas. El EEG y la angiografía son opcionales si la causa es irreversible. Cuando la causa es encefalopatía hipóxico-isquémica y el primer examen se realiza poco después del período agudo, el período de observación debe ser al menos 24 horas; éste puede reducirse si el EEG es isoelectrico o si la arteriografía isotópica concomitante no permite visualizar las arterias cerebrales</p>
--

Tomada de Task Force on Brain Death in Children. Pediatrics 1987; 80: 298. EEG: electroencefalograma.

muy difíciles de objetivar, especialmente en los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación. Esto es debido a su inmadurez neurológica, de forma que algunos de los reflejos del tronco cerebral no están desarrollados, o son de reciente aparición, lo que les hace más vulnerables a las agresiones exógenas. En las últimas 12-15 semanas de gestación se producen rápidos cambios en el desarrollo neurológico (tabla 2) responsables del nivel de conciencia, tamaño pupilar y reacción a la luz, control de la respiración, control de los movimientos oculares y reflejos bulbares⁸. Por ello, la utilización de los criterios de muerte (coma, apnea y ausencia de diversos reflejos del tronco cerebral) no pueden ser empleados como en etapas posteriores de la vida.

TABLA 2. Desarrollo de reflejos en el recién nacido pretérmino

Reflejo	Edad gestacional (semanas)
Succión, búsqueda	32-34
Respuesta auditiva	30-32
Respuesta pupilar a la luz	30-32
Oculocefálico	28-32
Corneal	28-32
Moro	28-32
Aprensión, agarre	
Apnea respiratoria al estímulo de PaCO ₂	33

Tomada de Fanaroff AA, Martín RJ, Miller MJ. The respiratory system. En: Fanaroff AA, Martín RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. St. Louis, CV: Mosby, 1987; 617. Hack M. The sensorimotor development of the preterm infant. En: Fanaroff AA, Martín RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. St. Louis, CV: Mosby, 1987; 473. Swaiman KF. Neurological examination of the preterm infant. En: Swaiman KF, ed. Pediatric Neurology: Principles and Practice. St. Louis, CV: Mosby, 1994; 61.

Coma

El cese de las funciones corticales superiores puede ser explorado en el recién nacido utilizando una escala de coma específica para neonatos⁹ (tabla 3). La escala de coma de Glasgow es útil para conocer la profundidad del coma en niños mayores de 2 años; la escala de Glasgow modificada para lactantes no es adecuada para recién nacidos.

TABLA 3. Escala de coma para neonatos

Respuesta motora	
5	Movimientos alternantes suaves
4	Movimientos débiles y perezosos
3	Retirada del miembro estimulado
2	Movimientos estereotipados ante estímulos
1	Actitud que mimetiza decorticación o descerebración
0	Flácido
Respuesta ocular	
5	Focaliza y sigue al menos 30° horizontalmente
4	Apertura espontánea de los ojos
3	Apertura de los ojos al dolor
2	Respuesta oculocefálica intacta
1	Respuesta oculocefálica alterada
0	Respuesta oculocefálica ausente y pupilas fijas
Respiración y vocalización	
5	Llanto de tono normal
4	Gemido o llanto débil
3	Mueca
2	Respiración espontánea
1	Respiración periódica o atáxica
0	Apnea

Tomada de García Alix A, Cabañas F, Quero J. Coma en el Recién Nacido. En: Casado Flores J, Serrano A, eds. Coma en Pediatría. Diagnóstico y Tratamiento. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 167.

Apnea

La demostración de apnea es un criterio esencial para el diagnóstico de muerte cerebral en cualquier edad de la vida. En neonatos y niños la prueba de apnea se realiza como en edades posteriores de la vida, aunque con algunas diferencias: hiperoxigenando previamente al paciente con oxígeno al 100% y desconectando el respirador el tiempo necesario para que el aumento de PaCO₂ pueda estimular el centro respiratorio. Durante este período se evita la hipoxia mediante la administración de oxígeno a través de un catéter introducido en el tubo endotraqueal o mediante una pieza en T. La prueba de apnea se considera positiva, compatible con muerte cerebral, cuando no aparece ningún movimiento respiratorio³.

Existen algunas diferencias respecto a los adultos. La duración del período de apnea recomendada en adultos es de 10 minutos¹, mientras que en niños previamente normocápnicos pueden ser suficientes 5 minutos¹⁰ para alcanzar niveles de PaCO₂ en torno a 60 mmHg^{1,11,12}. El incremento de PaCO₂ durante estos minutos es superior en niños (4,2-5,38 mmHg/minuto)^{10,11,13} que en adultos (2,4-3,2 mmHg/min)^{12,14}, posiblemente por la mayor tasa metabólica de aquéllos respecto a los adultos¹⁰.

La ausencia de esfuerzos respiratorios con PaCO₂ ≥ 60 mmHg es una prueba de pérdida de función del tronco cerebral, tanto en recién nacidos pretérmino, mayores de 32 semanas de gestación⁶, como en lactantes y niños³. La hipoxia puede entorpecer la respuesta inspiratoria a la hipoventilación, especialmente en neonatos, por lo que es necesario asegurar una adecuada oxigenación durante el período de la prueba de la apnea. Además, la hipercapnia puede producir inestabilidad hemodinámica, bradicardia y asistolia en niños con muerte cerebral, pero no en niños sanos, en los que el efecto depresor cardiovascular es contrarrestado por el incremento del tono simpático que conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, lo que incrementa el gasto cardíaco (dependiente en los niños, básicamente, de la frecuencia cardíaca). Paret y Barzilary¹³ observaron 8 episodios de inestabilidad hemodinámica en 61 pruebas de apnea y una parada cardíaca, y Kisson et al¹⁵ describieron 5 episodios de asistolia en 26 niños donantes de órganos.

La prueba de la apnea, como criterio de muerte cerebral, ha sido cuestionado en algunas ocasiones. Okamoto y Sugimoto describen¹⁶ el caso de una lactante japonesa, de 3 meses de edad, que presentó una apnea probablemente secundaria a hipoglucemia y posteriormente parada cardiorrespiratoria. Recuperó el ritmo cardíaco y la respiración espontánea, pero un agravamiento posterior le condujo a muerte cerebral al tercer día de hospitalización. La paciente cumplía todos los criterios clínicos de muerte cerebral, siendo el EEG y los potenciales evocados compatibles con el diagnóstico. La niña sobrevivió durante 71 días más porque el diagnóstico de muerte cerebral no ha sido aceptado como muerte legal en

el Japón. No hubo cambios en el estado clínico de la paciente durante las 6 semanas siguientes. Sin embargo después de 3 semanas la arteriografía cerebral reveló la presencia de flujo sanguíneo en el cerebro y sorprendentemente a los 43 días la paciente presentó respiraciones espontáneas 2-3 minutos con un volumen tidal de 40-50 ml insuficientes para retirar el respirador. Fishman¹⁷, al comentar este caso, refiere que no hubo recuperación de la función neurológica, excepto 2-3 respiraciones ineficaces por minuto, insuficientes para mantener la función cardíaca sin usar respirador (debido a la supervivencia de un pequeño grupo de neuronas de la médula); aunque para Fishman este caso no representa un ejemplo válido de fracaso de los criterios de muerte cerebral, la definición de este diagnóstico^{1,3} incluye ningún esfuerzo respiratorio indicador de la pérdida de función del tronco cerebral.

Amnar et al¹⁸, describieron 5 niños de edades comprendidas entre 5 meses y 7 años de edad, con disfunción grave del tronco cerebral, consistente en apnea y pérdida de los reflejos pupilares, debido a patología neuroquirúrgica del tronco cerebral; una vez reseca las lesiones los pacientes recuperaron la respiración espontánea y las funciones neurológicas perdidas. Aunque ninguno de estos niños cumplía los criterios de muerte cerebral, los autores comentan que algunas lesiones del tronco pueden imitar fidedignamente la muerte cerebral, sin serlo. Esto puede suceder, además, en recién nacidos con hematoma de la fosa posterior, así como en las malformaciones de Dandy-Walker y de Arnold-Chiari.

Ashwall⁶ refiere un neonato en coma con pérdida de todas las funciones del tronco cerebral que tras 18 minutos de la prueba de apnea aparecieron esfuerzos respiratorios que, aunque insuficientes para mantener la vida, impedían el cumplimiento de los criterios estrictos de muerte cerebral.

Exploración del tronco cerebral

La exploración del tronco cerebral en recién nacidos, especialmente en los pretérmino, precisa de una cuidadosa y paciente exploración, que con frecuencia, en el caso de muerte cerebral, tiene que ser repetida por diferentes médicos, al objeto de obtener signos inequívocos de supresión de las funciones del tronco.

El reflejo corneal puede ser difícil de explorar por la presencia de gotas lubricantes, fármacos analgésicos o sedantes, maceración de la córnea, ausencia de luz suficiente o el uso de protectores oculares para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia. La reactividad pupilar a la luz puede ser también difícil de apreciar debido a la poca cantidad de pigmentación y al pequeño tamaño de las pupilas de los recién nacidos pretérmino, o a la pequeñez de la hendidura palpebral. La ausencia de luz potente en el interior de la incubadora o la presencia de hemorragias retinianas, frecuentes en los primeros días de la vida de los neonatos con traumatismo del parto, dificultan

también en estas edades, la exploración del tronco cerebral.

La exploración de la motilidad ocular en los niños pequeños intubados necesita de dos personas para asegurar la apertura de los párpados e impedir la extubación traqueal accidental. Los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares son muy importantes de obtener para conocer la función del tronco cerebral; este último precisa de la introducción de agua en los conductos auditivos, a veces tan pequeños, que la ausencia del reflejo requiere exploraciones repetidas para asegurar la entrada del líquido frío en el interior del conducto hasta el tímpano.

VALIDEZ DE LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En los niños, las exploraciones complementarias para confirmar el diagnóstico de muerte cerebral tienen, en general, menos seguridad y algunas peculiaridades, especialmente en los más pequeños.

Las exploraciones instrumentales más utilizadas son el registro de la actividad eléctrica cerebral espontánea (EEG) o provocada (potenciales evocados) y las mediciones del flujo sanguíneo cerebral¹⁹.

Electroencefalograma

Aunque el EEG debe practicarse durante 30 minutos con al menos ocho electrodos separados 10 cm y con una sensibilidad mayor de 2 $\mu\text{v}/\text{mm}$ ²⁰, esto no siempre es posible porque el tamaño de la cabeza puede condicionar que la separación interelectrodos sea menor.

La demostración de EEG plano es opcional para el diagnóstico de muerte cerebral en los niños mayores de 1 año³ (tabla 1), pero su existencia acorta el tiempo de observación y adelanta el diagnóstico. En los menores de 1 año la *Task Force* recomienda realizar a los más pequeños (7 días-2 meses) dos EEG separados por un intervalo de 48 horas y a los de mayor edad (2 meses-1 año) al menos un EEG (tabla 1)³. El comité de muerte cerebral del Hospital de Niños de Boston recomienda repetir el EEG sólo cuando: a) siendo éste isoelectrico persista algún reflejo de tronco; b) se realice en condiciones de hipotermia (32 °C) o tras la administración de fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC); c) EEG con alguna actividad o presencia de artefactos muy frecuente en UCIP, UCIN, en presencia de clínica de muerte cerebral. En cambio el comité no recomienda repetir el EEG si la clínica es evidente y la causa del coma conocida e irreversible⁴.

Son diversas las circunstancias en neonatos en los que el EEG plano, en ausencia de intoxicación barbitúrica, no es indicativo de muerte cerebral. Scher et al²¹ en un estudio retrospectivo encontraron que 15 de 20 neonatos (75%) con encefalopatía grave tuvieron al menos un EEG plano simultáneo a la persistencia de signos indicadores de funcionamiento de la actividad cerebral; ninguno de estos pacientes

estaba hipotenso; uno tenía acidosis metabólica y otro hipotermia moderada (35 °C). Sólo 13 de los 36 episodios de EEG plano habían recibido antes fármacos depresores de la actividad cerebral, fenobarbital en 11 de ellos, siendo sus niveles séricos medios de 28,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (rango 17-44,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$). En neonatos pretérmino, niveles de fenobarbital superiores a 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pueden suprimir la actividad eléctrica cerebral y niveles entre 20-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pueden disminuir la actividad EEG pero no suprimirla⁵. Sin embargo en los lactantes y niños los niveles de fenobarbital en rango terapéutico (15-40 $\mu\text{g}/\text{ml}$) no afectan al EEG²². Es por tanto muy importante descartar toxicidad por fenobarbital en los neonatos con EEG plano, repitiendo el EEG cuando los niveles de este fármaco estén en rango infraterapéutico (< 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Otros fármacos, tales como diazepam, meprobamato, succinilcolina²³, propofol y midazolam pueden causar ausencia de actividad electroencefalográfica.

En la literatura médica se han descrito varios casos de niños que cumpliendo los criterios de muerte cerebral, incluido EEG isoelectrico, presentaron posteriormente alguna actividad en el EEG. La tasa de estos casos es anecdótica, estimada por Ashwall en neonatos y niños desde 1972 en el 0,02%⁶. Aunque el EEG para el diagnóstico de muerte cerebral en neonatos fue criticado por su baja sensibilidad²³, actualmente se acepta que es suficiente para certificar la muerte cerebral (en ausencia de hipotensión, hipotermia, intoxicación por fármacos depresores del SNC), la presencia de un solo EEG isoelectrico, acompañado de clínica de muerte cerebral. Aproximadamente en el 64% de los neonatos con criterios clínicos de muerte cerebral el EEG muestra actividad, por lo que se necesita un segundo registro para confirmar el diagnóstico. Un 36% de estos continúa teniendo alguna actividad en el EEG, en estos casos el período de observación debe prolongarse al menos hasta dos días; el diagnóstico de muerte cerebral puede hacerse si el examen clínico no se modifica en este período⁶.

Nosotros en un estudio prospectivo realizado con 51 lactantes y niños con criterios clínicos de muerte cerebral, de los que a 29 se les realizó EEG se encontró que fue inicialmente isoelectrico sólo en 14 casos y en los restantes se encontró intensa hipoactividad o patrón de brote-supresión no inducido farmacológicamente, obteniéndose en éstos, EEG isoelectrico 2 días después²⁴. En los niños mayores con clínica de muerte cerebral, la presencia o ausencia de actividad en el EEG es irrelevante para la evolución, que es siempre la muerte^{19,25}.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados (PE) constituyen la respuesta generada por el cerebro frente a estímulos sensoriales específicos. Los PE exploran la integridad anatómica y funcional de la vía auditiva (potenciales auditivos o de tronco), visual (potenciales vi-

suales) y sensitiva (somatosensoriales). Es una técnica incruenta, barata, e inocua que puede realizarse a la cabecera del enfermo de forma repetida e incluso continua. Tiene la ventaja de que no se altera por barbitúricos, anestésicos ni otros fármacos depresores del SNC, siendo escasamente afectado por la hipotermia y por la edad, cuyos efectos son conocidos y por tanto corregibles²⁶.

Potenciales evocados de tronco

Los potenciales auditivos de tronco o auditivos (PEA) exploran la vía auditiva desde la cóclea hasta el tálamo, atravesando el tronco cerebral; exploran por tanto una parte específica pero extensa del tronco cerebral pero no la corteza ni la función cerebral.

Los PEA están constituidos por siete ondas, numeradas por consenso de la I a la VII. La I, III y V son las más constantes y por tanto las que se valoran. Se explora cada oído por separado. La existencia de onda I bilateral con ausencia de las restantes es indicativo de muerte cerebral; también lo es la ausencia de todas las ondas aunque en este caso debe descartarse patología periférica (hipoacusia y fractura del hueso temporal).

La experiencia existente en relación con la utilidad de los potenciales evocados en la confirmación diagnóstica de muerte cerebral en niños es escasa. Nosotros hemos estudiado prospectivamente 51 niños (mayores de 7 días) que cumplían los criterios clínicos de muerte cerebral; 15 tenían menos de 1 año de edad y 16 entre 1 y 3 años. Se realizaron PEA a los 51 niños y potenciales somatosensoriales de corta latencia a 16 de ellos. Una vez que la muerte cerebral fue establecida clínicamente, el primer PEA fue compatible con el diagnóstico clínico en 45 de los 50 pacientes (90%). En los restantes aparecieron alteraciones de los PEA inicialmente no compatibles con muerte cerebral (pérdida de la onda V, ausencia de respuesta evocada sólo unilateral); uno de estos pacientes presentó en los siguientes días progresiva disminución de todas las ondas hasta que desaparecieron. La respuesta evocada se anuló más precozmente que la actividad electroencefalográfica (46 horas más precoz, rango 12-144 horas)²⁴.

Steinhart y Weiss²⁷ encontraron en un estudio de 23 niños en coma, de los que 10 presentaron muerte cerebral, que 9 tenían ausencia de respuesta y 1 presencia de onda I únicamente, datos compatibles con muerte cerebral. Sin embargo Dear y Godfrey²⁸ encontraron en 2 neonatos, con daño neurológico grave, ausencia de PEA con aparición posterior de respuesta por lo que consideran que la ausencia de respuesta evocada de tronco no es confirmatorio de muerte cerebral.

Potenciales evocados somatosensoriales

Para el diagnóstico de muerte cerebral se utilizan los potenciales somatosensoriales (PES) de corta latencia que a través del estímulo eléctrico de un ner-

vio mixto, sensitivo-motor (nervio mediano) explora la integridad de la vía periférica, médula cervical, tronco cerebral y corteza frontoparietal. Los PES no se afectan por fármacos depresores del SNC pero sí por patología periférica (fracturas cervical o del plexo braquial). La pérdida de todos los potenciales generados tanto en el tronco cerebral como en el encéfalo es compatible con el diagnóstico de muerte cerebral.

La fiabilidad de la técnica, de por sí muy alta, aumenta al realizar potenciales multimodales (de tronco y somatosensoriales). Sin embargo se han descrito falsos positivos.

Determinación del flujo sanguíneo cerebral

La ausencia de flujo sanguíneo cerebral (FSC) es un criterio aceptado de inviabilidad y por tanto de muerte cerebral, en cualquier edad de la vida^{1,3}. Las técnicas para valorar el FSC son diversas: angiografía convencional de las cuatro arterias cerebrales, angiografía digital, scanner con isótopos, ultrasonografía con Doppler y tomografía con emisión de positrones. Algunas de estas técnicas son difíciles de realizar, y no están disponibles en muchos hospitales. Las que más se utilizan en neonatos y niños son los estudios isotópicos (gammagrafía cerebral) y el Doppler transcraneal (sonografía Doppler), aquéllos con más especificidad y sensibilidad que éste²⁹.

Arteriografía cerebral

La ausencia de FSC en una arteriografía cerebral convencional es una prueba irrefutable de muerte cerebral. Lo contrario no es necesariamente cierto, esto es, un niño puede estar en muerte cerebral y tener algún flujo cerebral, especialmente en los neonatos y lactantes pequeños, en los que la hipertensión intracraneal no es tan intensa como para suprimir el FSC. La arteriografía cerebral no se utiliza en la práctica diaria.

Angiografía digital

La angiografía por sustracción digital es otra técnica utilizada para conocer la circulación intracraneal, como las anteriores, tiene el inconveniente de que es un método invasivo que obliga a trasladar al paciente al servicio de radiología. Existen pocos estudios y con pocos casos. Albertini et al³⁰ estudiaron dos recién nacidos con muerte cerebral a los que se les realizó esta prueba a través de la arteria umbilical y aorta ascendente, concluyendo que es una técnica fiable que permite confirmar el diagnóstico de muerte cerebral.

Estudio isotópico cerebral

El más empleado es el scanner con radioisótopos, que consiste en el barrido de la cabeza con gamma-

cámara portátil tras inyección por vía intravenosa de un bolo de un radiofármaco. El más utilizado es el hexametil-propilamina oxima marcada con tecnecio 99 que permite estudiar las imágenes relacionadas con el flujo sanguíneo y con la actividad cerebral. Es una técnica segura y rápida que puede utilizarse en niños de cualquier edad. La ausencia de FSC es confirmatoria de muerte cerebral en niños y adultos; aunque esto no siempre es cierto en neonatos y lactantes pequeños. La presencia de actividad en el seno sagital no excluye el diagnóstico de muerte cerebral.

En un estudio retrospectivo de 60 niños con muerte cerebral no se encontró FSC en 26 de 30 pacientes; 2 eran recién nacidos y 1 con EEG isoelectrico presentó flujo cerebral. Los cuatro pacientes en los que se detectó FSC a pesar de cumplir todos los criterios de muerte cerebral demuestran, según los autores del estudio, que hay un grado de fracaso en la sensibilidad de esta técnica⁷.

Ashwall⁶ refiere la experiencia del grupo de trasplante de la Universidad de Loma Linda de California. A 18 de 53 neonatos en muerte cerebral clínica se realizó estudio de FSC, no detectándose en el 72%. La duración media de la muerte cerebral en estos 13 pacientes fue de 4 días, similar a los que sí tenían FSC (3 días). El autor, basándose en estos datos y en estudios previos⁵, enfatiza la limitación que tiene la determinación del flujo sanguíneo cerebral en los neonatos⁶. Otros estudios, sin embargo, han demostrado una perfecta correlación, en niños mayores de 1 año, entre esta técnica y la angiografía de las cuatro arterias cerebrales³¹.

La coexistencia de FSC y muerte cerebral en las primeras semanas de la vida puede explicarse por las especiales características de la anatomía del cráneo, distensible por la permeabilidad de las suturas craneales y de las fontanelas que hace que la presión intracraneal no supere la presión arterial sistémica permitiendo la entrada de FSC.

Sonografía Doppler

La velocidad del FSC puede ser determinada a través de la sonografía Doppler que es una técnica inocua, sencilla y barata, practicable a la cabecera del enfermo. Para el diagnóstico de muerte cerebral en niños se ha utilizado el estudio mediante Doppler transcraneal del patrón y la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media a través de las ventanas óseas convencionales o de las fontanelas permeables, incluso del hueso frontal que es muy fino a esta edad^{32,33}. También se ha utilizado el Doppler pulsado en la arteria carótida²⁹. Los recién nacidos también pueden beneficiarse de la rapidez e inocuidad de esta técnica³⁴.

Los patrones que aparecen en los niños son similares a los de los adultos: flujo reverberante o retrógrado, disminución del flujo sistólico y al final anulación del flujo sistólico en esta arteria, persistiendo flujo en la arteria carótida extracraneal. En los neonatos es difícil encontrar el flujo reverberante.

Ahmann et al²⁹ estudiaron la correlación existente entre los patrones de velocidad media del eco Doppler pulsado en la arteria carótida, con el estudio angiográfico cerebral con isótopos en 32 niños con muerte cerebral. Nueve de los 32, menores de 4 meses, no tenían el patrón del Doppler característico de muerte cerebral encontrado en los de mayor edad. Otros estudios realizados en niños han encontrado que la sensibilidad de la técnica para diagnosticar muerte cerebral no es completa. Efectivamente, Jali-li et al³⁵ encontraron una especificidad del 100% y sensibilidad de sólo 71,4%, y Bode et al³² encontraron que en 8 de 9 niños mayores de 3 meses el Doppler transcraneal mostraba signos inequívocos de muerte cerebral (flujo reverberante) pero en un neonato de 2 semanas de vida persistió el flujo sistólico y diastólico normal en la arteria cerebral media 2 días después de la aparición de signos clínicos y EEG de muerte cerebral. Nosotros hemos realizado Doppler transcraneal a 19 niños mayores de 3 meses de edad, clínicamente en muerte cerebral y con EEG plano; 17 presentaron criterios de Doppler compatibles con este diagnóstico, pero 2 estando en muerte cerebral continuaban teniendo flujo sanguíneo cerebral. Existen otros ejemplos similares en la literatura.

ANENCEFALIA

La anencefalia es la ausencia congénita de la mayor parte del cerebro y cráneo, de causa desconocida pero de curso predecible, cuyo interés radica en ser una potencial fuente de órganos para trasplantes, aunque esto ha generado enormes controversias.

La mitad de los niños anencefálicos fallecen intraútero y los que nacen vivos fallecen en los primeros días o semanas de vida; la supervivencia después de la primera semana de vida fue en dos amplias series del 0%³⁶ y 5%³⁷, aunque han sido descritas supervivencias excepcionales de varias semanas. En la mayoría de los casos la muerte biológica ocurre antes de cumplir los criterios de muerte cerebral, bien por hipotensión, apnea, aspiración, hipotermia, infección o disfunciones endocrinas, complicaciones tratables en Cuidados Intensivos, lo que les permitiría ser potenciales donantes de órganos.

Como los anencefálicos carecen de hemisferios cerebrales, nunca tienen ningún grado de conciencia^{38,39}, memoria, sensación de dolor ni ninguna otra función cerebral, aunque pueden tener parcial o totalmente funcionando el tronco cerebral y la médula espinal. Estudios anatómicos han objetivado la existencia de un tronco cerebral rudimentario en el 25%, estando ausente en el 75%⁴⁰. Por ello pueden tener hipertensión, hiperirritabilidad, temblores, mioclonías espontáneas o inducidas, opistótonos y muecas faciales que pueden parecer una sonrisa. Pueden estar presentes los reflejos de los nervios craneales (excepto la respuesta pupilar a la luz) lo que incluye los reflejos oculocefálicos, la capacidad para succionar, buscar y responder a los sonidos³⁸.

El diagnóstico de muerte cerebral en neonatos anencefálicos es aún más complejo, al carecer de

hemisferios cerebrales y de un tronco cerebral en ocasiones anormal, por lo que no son útiles los criterios clínicos de muerte cerebral. Ni los métodos para la determinación del flujo sanguíneo cerebral ni el EEG tienen valor en estos pacientes; tampoco la supresión de las funciones del tronco cerebral, excepto aquéllas previamente existentes, si desaparecen al menos durante un período de observación de 48 horas, especialmente la apnea³⁸. El reflejo oculo-vestibular puede estar ausente bien por muerte cerebral o por la existencia de anomalías anatomofuncionales del tronco. Por tanto se acepta el diagnóstico de muerte cerebral (mejor definido como muerte del tronco cerebral) cuando el paciente permanece sin ningún esfuerzo respiratorio después de la realización de la prueba de apnea^{38,41}.

Donación de órganos

La utilización de neonatos anencefálicos como donantes de órganos ha desatado controversias filosóficas, éticas y médicas^{38,41-43}. Actualmente, en EE.UU., la mitad de los niños menores de 2 años, en lista de espera para trasplante, fallecen antes de recibir un órgano⁴¹. En España y en otros países de nuestro entorno, docenas de niños con cardiopatías congénitas, especialmente hipoplasia del ventrículo izquierdo, enfermedades hepáticas y renales podrían mejorar su calidad de vida o evitar la muerte si dispusieran de órganos para ser trasplantados.

En Inglaterra, *The Conference of the Medical Royal Colleges* concluyó en 1988 que los pacientes anencefálicos sólo pueden ser considerados donantes cuando ha cesado la respiración espontánea; entonces pueden ser ventilados y los órganos extraídos⁴⁴. La única experiencia de legalización de donantes anencefálicos procede de Alemania y tuvo efectos pequeños sobre la política de trasplantes. En 1988 *The Council on Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association* concluyó que los neonatos anencefálicos sólo pueden ser donantes después de que la muerte se ha producido según los estándares médicos⁴⁵. En 1994, después de un año de deliberación, este criterio fue modificado, aceptándose como éticamente permisible que los anencefálicos sean potenciales donantes de órganos siempre que el diagnóstico de anencefalia sea seguro y confirmado por dos médicos experimentados que no formen parte del equipo de trasplante⁴³.

Existen pros y contras suficientemente justificados desde el punto de vista médico, familiar y filosófico; el más importante en contra es el riesgo de un diagnóstico erróneo y a favor es el beneficio, no sólo de los futuros receptores, sino también de los familiares de los neonatos anencefálicos cuya donación puede reconfortarles⁴³.

CONCLUSIONES

El diagnóstico clínico de muerte cerebral en recién nacidos, lactantes y niños se basa en los mis-

mos criterios que en edades posteriores de la vida, aunque con algunas peculiaridades: a) ausencia de las funciones cerebrales (coma profundo); b) ausencia de la actividad del tronco cerebral (ausencia de reflejos del tronco y prueba de apnea); c) causa conocida, irreversible de la lesión; d) período de observación que asegure la irreversibilidad del cuadro; e) ausencia de situación reversible (hipotermia profunda, fármacos depresores del SNC, shock, enfermedad metabólica).

Los neonatos, especialmente los pretérmino precisan de una exploración clínica rigurosa, detenida y repetida que asegure la pérdida de las funciones cerebrales y del tronco, ya que algunos reflejos del tronco pueden no haberse desarrollado o ser de incipiente aparición, lo que les hace muy vulnerables.

La prueba de apnea, básica para el diagnóstico, se realiza durante menos tiempo (5 minutos) ya que la elevación de PaCO₂ es más rápida en niños que en adultos. Se han descrito falsos positivos, niños con respuesta que cumplían todos los criterios clínicos de muerte cerebral. El período de observación para asegurar la irreversibilidad del cuadro varía con la edad y según diversos autores: neonatos pretérmino, 3 días; recién nacidos a término hasta dos meses de edad, 2 días; desde 2 meses hasta 1 año, 1 día; mayores de 1 año, 12 horas. Estos períodos pueden acortarse si los métodos instrumentales son compatibles con el diagnóstico (EEG isoelectrico, ausencia de flujo sanguíneo cerebral).

Los métodos instrumentales son aconsejados por algunos en el primer año de vida. Otros sólo los indican cuando el cuadro clínico de muerte cerebral no es completo o para acortar el período de observación. Los más utilizados en pediatría son el EEG, los potenciales evocados, la gammagrafía isotópica cerebral y el Doppler transcraneal.

La sensibilidad de todos estos métodos en niños es inferior que en adultos. El EEG tiene falsos positivos y falsos negativos en neonatos, aunque ello aparece en la literatura de manera anecdótica. Los potenciales evocados son también definitivos de muerte cerebral, aunque existe ausencia de respuesta evocada en pacientes que no cumplen los criterios de muerte cerebral y viceversa. La ausencia de flujo sanguíneo cerebral determinada por angiografía de los cuatro vasos cerebrales es una prueba irrefutable de muerte cerebral pero no se emplea en pediatría; el estudio isotópico cerebral y el Doppler transcraneal son los dos métodos más utilizados, pero su sensibilidad es menor en recién nacidos y lactantes pequeños porque pueden mantener el flujo sanguíneo cerebral en situación de muerte cerebral. La obtención de flujo reverberante en el Doppler transcraneal, típico en niños mayores y adultos es menos frecuente en neonatos.

Los criterios de muerte cerebral en niños anencefálicos son diferentes, al carecer de hemisferios cerebrales y tener un tronco cerebral frecuentemente malformado, por lo que ni el EEG ni la determinación de flujo cerebral tienen valor. Su diagnóstico se basa en la desaparición de los reflejos de tronco pre-

viamente existentes (algunos nunca aparecen) y en la positividad de la prueba de apnea. Existe una controversia médica, filosófica, moral y legal sobre su consideración como donantes potenciales de órganos. Algunos países sólo admiten la donación cuando ha cesado la respiración espontánea; otros cuando el diagnóstico de anencefalia es confirmado por dos médicos experimentados, que no formen parte del equipo de trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Presiden's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioural Research. Washington, DC: Guidelines for the Determination of Death. JAMA 1981; 246: 2.184-2.186; Neurology 1982; 32: 395-399; Crit Care Med 1982; 10: 62-64.
2. Guidelines for the diagnosis of brain death [CMA position Statement] Can Med Assoc J 1987; 136: 200A-200B.
3. Task Force on Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. Pediatrics 1987; 80: 298-299; Ann Neurol 1987; 21: 616-617; Arch Neurol 1987; 44: 587-588; Neurology 1987; 37: 1.077-1.078; Pediatr Neurol 1987; 3: 242-243.
4. Ad Hoc Committee on Brain death children's Hospital. Boston J Pediatric 1987; 110: 15-19.
5. Ashwal S, Schneider S. Brain death in the newborn. Pediatrics 1989; 84: 429-437.
6. Ashwal S. Brain death in the newborn. Clinics in Perinatology 1997; 24: 859-881.
7. Parker B, Frewen T, Levin S. Declaring pediatric brain death; current practice in a Canadian Pediatric Critical Care Unit. Can Med Assoc J 1995; 153: 909-916.
8. Hack M. The sensorimotor development of the preterm infant. En: Fanaroff AA, Mrtin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Newborn. St. Louis: CV Mosby, 1987; 473.
9. García Alix A, Cabañas F, Quero J. Coma en el recién nacido. En Casado Flores J, Serrano A, eds. Coma en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 167-176.
10. Outwater KM, Rockoff MA. Apnea testing to confirm brain death in children. Crit Care Med 1984; 12: 357-358.
11. Rowland TW, Donnelly JH, Jackson AH. Apnea documentation of brain death in children. Pediatrics 1984; 74: 505-508.
12. Ropper AH, Kennedy SK, Russel L. Apnea testing in the diagnosis of brain death: clinical and physiological observation. J Neurosurg 1981; 55: 942-946.
13. Paret G, Barzilay Z. Apnea testing in suspected brain dead children. Physiological and mathematical modelling. Intensive Care Med 1995; 21: 247-252.
14. Shcaffer JA, Coronna JJ. Duration of apnea need to confirm brain death. Neurology 1978; 28: 661-666.
15. Kisson N, Frewen TC, Bloch M, Gayle M, Stiller C. Pediatric organ maintainance: pathophysiological derangement and nursing requirements. Pediatrics 1989; 84: 688-693.
16. Okamoto K, Sugimoto T. Return of spontaneous respiration in an infant who fulfilled current criteria to determine brain death. Pediatrics 1995; 96: 518-520.
17. Fishman MA. Validity of brain death criteria in infants [commentary]. Pediatrics 1995; 96: 513-514.
18. Ammar A, Awada A, Al-Lueani I. Reversibility of severe brain stem dysfunction in Children. Acta Neurochir 1993; 124: 86-88.
19. Farrel M, Levin D. Brain death in the pediatric patient: Histories, sociological, medical, religious, cultural, legal and ethical considerations. Crit Care Med 1993; 21: 1.951-1.965.
20. American EEG Society. Minimun technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. J Clin Neurophysiol 1996; 3: 144-149.
21. Scer M, Barabas R, Barmada M. Clinical examination findings in neonates with absense of electrocerebral activity: An acute or chronic encephalopathic satates ? J Perinatol 1996; 16: 455-460.
22. La Mancusa J, Cooper R, Vieth R, Wrigt F. The effect of falling therapeutic and subtherapeutic barbiturate levels on electrocerebral silence in clinically brain-dead children. Clin Electroencefalogr 1991; 22: 112-117.
23. Ashwal S, Scheneider S. Failure of electroencephalography to diagnose brain death in comatose children. Ann Neurol 1979; 6: 512-517.
24. Ruiz López MJ, Martínez de Azagra A, Serrano A, Casado Flores J. Brain death and evoked potentials in pediatric patients. Crit Care Med 1999; 27: 412-416.
25. Álvarez LA, Moshé S, Belman A, Maytal J, Resnick T, Keilson M. EEG and brain determination in children. Neurology 1988; 38: 227-230.
26. Samra SK, Lilly DJ. Effect of hypothermia on human brainstem auditory evoked potentials. Anesthesiology 1983; 59: A170.
27. Steinhart CM, Weiss IP. Use of brainstem auditory evoked potentials in pediatric brain death. Crit Care Med 1985; 13: 560-562.
28. Dear PRF, Godfrey DJ. Neonatal auditory brainstem response cannot reliably diagnose brainstem death. Arch Dis Child 1985; 60: 17-19.
29. Ahmann PA, Carrigan TA, Carlton D, Wyly B, Schwartz JF. Brain death in children: Characteristic common carotid arterial velocity patterns measured with pulsed Doppler ultrasound. J Pediatr 1987; 110: 723-728.
30. Albertini A, Schonfeld S, Hiatt M, Hegyi. Digital subtraction angiography - a new approach to brain death determination in the newborn. Pediatr Radiol 1993; 23: 195-197.
31. Schwartz J, Baxter J, Brill D. Diagnosis of brain death in children by radionuclide cerebral imaging. Pediatrics 1984; 73: 14-18.
32. Bode H, Saver M, Pringsheim W. Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography. Arch Dis Child 1988; 63: 1.474-1.478.
33. Glasier Ch, Seibert J, Chaddock W, Williamson S, Leithiser R. Brain death in infants: evaluation with Doppler US. Radiology 1989; 172: 377-380.
34. Raju TN. Cranial Doppler applications in neonatal critical care. Crit Care Clin 1992; 8: 93-111.
35. Jalili M, Crade M, Davis AL. Carotid blood-flow velocity changes detected by Doppler ultrasound in determination of brain death children: A preliminar report. Clin Pediatr (Phila) 1994; 33: 669-674.
36. Melnick M, Myriantopoulos NC. Studies in neural tube defects. II. Pathologic findings in a prospectively collected series of anencephalics. Am J Med Genet 1987; 26: 797-810.
37. Baird PA, Sadounick AD. Survival in infants with anencephaly. Clin Pediatr (Phila) 1984; 23: 268-271.
38. Medical Task Force on Anencefaly. The infant with anencefaly. N Engl J Med 1990; 322: 669-674.
39. The Multi-Society Task Force on PVC: Medical aspects of the persistent vegetative states (second of two parts). N Engl J Med 1994; 330: 1.572-1.579.
40. Vare AM, Bansal PC, Anencefaly. An anatomical study of 41 anencefalic infants. Indian J Pediatr 1971; 38: 301-305.
41. Diaz JF. The anencephalic organ donor: A challenge to existing moral and statutory laws. Crit Care Med 1993; 21: 1.781-1.786.
42. Steinberg A, Katz E, Sprung ChL. Use of anencephalic infants as organ donors. Crit Care Med 1993; 21: 1.787-1.790.
43. The Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. The use of anencephalic neonates as organ donors. JAMA 1995; 373: 1.614-1.618.
44. Working party on organ transplantation: Conference of Medical Royal Colleges and their faculties in the United Kingdom. Report. London: Department of Health and Social Security, 1988.
45. The Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association: Repor 14: Anencephalic infants as organ donors. Chicago, IL: December 1988.