

## Medicina nuclear y diagnóstico de muerte encefálica: angiogramografía cerebral con Tc99m-HMPAO. Sensibilidad y especificidad diagnóstica

F.M. GONZÁLEZ GARCÍA<sup>1</sup>, A. DE LA RIVA AGUILAR<sup>2</sup>, J.A. VALLEJO CASAS<sup>1</sup>, J.C. ROBLES ARISTA<sup>3</sup>,  
J.R. INFANTE DE LA TORRE<sup>1</sup>, F. DELGADO ACOSTA<sup>4</sup>,  
E. VIDAL VERDÚ<sup>5</sup> Y J.M. LATRE ROMERO<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Medicina Nuclear, <sup>2</sup>Neurocirugía, <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, <sup>4</sup>Radiología y <sup>5</sup>Medicina Interna.  
Hospital Regional Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Objetivos.** En primer lugar, aportar un resumen sencillo, fácilmente comprensible y completo sobre las peculiaridades de los estudios de perfusión encefálica con 99mTc-hexametil-propileno-amino oxima (99mTc-HMPAO) en el diagnóstico de la muerte encefálica. En segundo lugar, revisar la experiencia publicada, procurando aportar información categorizada por su grado de evidencia. En tercer lugar, ofrecer unos resultados globales y una valoración crítica de los mismos. Finalmente, formular unas conclusiones de orden práctico para intentar mejorar la utilización de esta técnica dentro del proceso diagnóstico de la muerte encefálica.

**Metodología.** MEDLINE. Estrategia de búsqueda: "**Brain Death & Diagnosis & \*HM?PAO**", añadiendo la opción: "**Related Articles**". Se han obtenido 38 referencias bibliográficas, que contienen información de 461 pacientes, 306 en situación de muerte encefálica, de ellos, 46 niños y 43 con historia de depresores del sistema nervioso central u otras condiciones que interfirieron con la exploración clínica o el electroencefalograma.

**Resultados.** Aplicando los criterios propuestos en esta revisión, no se ha publicado ningún fallo de clasificación con 99mTc-HMPAO (según la "experiencia publicada" existiría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100%). Se analizan críticamente estos resultados.

**Conclusiones.** A pesar de algunos problemas metodológicos, es evidente la fiabilidad de la valoración de la perfusión encefálica con 99mTc-HMPAO, como prueba de confirmación, en los pacientes en coma profundo con sospecha de muerte encefálica.

**PALABRAS CLAVE:** muerte encefálica, gammagrafía de perfusión cerebral, 99mTc HMPAO, sensibilidad y especificidad, medicina nuclear, radionúclidos.

### BRAIN DEATH AND NUCLEAR MEDICINE: SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF Tc-99m HMPAO CEREBRAL SCINTIGRAPHY

**Objetives.** Firstly, to provide a simple, easily understandable and complete summary of the peculiarities of brain perfusion studies with technetium 99m d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime (Tc-99m HMPAO) in the diagnosis of brain death. Secondly, to review the published experience, in an attempt to provide information categorised by degree of evidence. Thirdly, to offer global results and their critical evaluation. Finally, to formulate practical conclusions with the aim of improving the use of this technique within the diagnostic process of brain death.

**Methodology.** MEDLINE search strategy: "brain death and diagnosis and HMPAO", adding the option: "related article", 38 bibliographic references were obtained, containing 461 patients, 306 in a situation of brain death, of whom 46 were children and 43 had a history of central nervous system depressants or other conditions that interfered with the clinical examination or electroencephalograph.

Correspondencia: Dr. F.M. González García.  
Servicio de Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal s/n.  
14004 Córdoba.

Manuscrito aceptado el 22-IX-1999.

**Results.** Having applied the criteria proposed in this review, no classification error has been published with Tc99m HMPAO (according to the "published experience", sensitivity and specificity would be 100%). Critical analysis of these results was then carried out.

**Conclusions.** Despite some methodological problems, brain perfusion evaluation with Tc99m HMPAO is manifestly reliable as a confirmation test in patients in deep coma with suspected brain death.

**KEY WORDS:** Brain death, cerebral scintigraphy, Tc99m HMPAO, sensibility, specificity, nuclear medicine, radionuclides.

(Med Intensiva 2000; 24: 143-150)

## INTRODUCCIÓN

### Concepto de muerte

La definición de muerte<sup>1</sup> se ha visto obligada a evolucionar conforme lo hacían las técnicas de soporte vital y a medida que ha ido aumentando la conciencia ética de no emplear recursos caros y escasos en cadáveres que no obtendrán ningún beneficio. Sin embargo, es indudable, que el principal motor de la evolución del concepto de muerte es la necesidad de obtener órganos viables para trasplante. Esto nos ha llevado a definir la muerte como *muerte encefálica* (cese irreversible de todas las funciones encefálicas)<sup>2</sup>.

Esta definición permite certificar la muerte aun que se encuentren funcionando la mayor parte de los órganos del cadáver. Este diagnóstico sólo es posible en el medio hospitalario (Unidades de Reanimación o Unidades de Cuidados Intensivos) y requiere un protocolo extremadamente riguroso, un personal experto y unas pruebas confirmatorias objetivas y fiables<sup>3</sup>. Además, para aumentar la seguridad se utiliza un período de observación cuya duración depende de la edad del paciente.

Teóricamente, podríamos seguir avanzando en la definición de muerte, llegando al concepto de: "muerte cortical o de la consciencia"<sup>4</sup>, pero dado que no existe consenso en la comunidad científica sobre la misma<sup>5,6</sup> y en nuestro medio no sería aceptado filosófica ni socialmente, creemos que por el momento no merece la pena considerarlo.

### Métodos de confirmación de muerte encefálica

Los métodos que comprueban la ausencia de flujo sanguíneo encefálico son métodos "robustos", ya que pueden ser utilizados para el diagnóstico incluso cuando falta alguno de los *requisitos previos* al proceso de diagnóstico clínico de la muerte encefálica (etiología conocida, ausencia de hipotermia, ausencia de hipotensión arterial, ausencia de intoxicación metabólica o farmacológica)<sup>2</sup>. Se trata de técnicas de imagen que nos muestran visualmente la persis-

tencia o la ausencia de flujo sanguíneo intracraneal. Estas técnicas se diferencian en su fiabilidad, en la variabilidad clínica, en su interpretación y en su disponibilidad, siendo las más utilizadas:

1. *Panarteriografía* (angiografía de 4 troncos: 2 angiografías carótidas y 2 angiografías vertebrales) con o sin sustracción digital. Es considerada la prueba de referencia (el patrón oro o *gold standard*) para el diagnóstico de muerte encefálica.

2. *Estudios de perfusión encefálica con 99mTc-HMPAO* (99mTc-hexametil-propilen-amino-oxima). Podría llegar a sustituir al anterior como prueba de referencia.

3. *Ecografía Doppler intracraneal*. Actualmente parece imprescindible para el seguimiento de los pacientes en coma. Por su disponibilidad, puede ser la técnica más precoz en detectar la ausencia de flujo significativo en arterias intracraneales de grueso calibre. Sin embargo, no puede aplicarse a todos los pacientes y es operador dependiente necesitando de personal muy cualificado para su realización.

4. *Otros*: angiogramografía convencional, tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), etc.

### Perfusión encefálica con 99mTc-HMPAO

#### Fundamento (fig. 1)

El 99mTc-HMPAO es un radiofármaco que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica intacta debido a su liposolubilidad. Fue diseñado por Neirinckx et al<sup>7</sup> en 1985, siendo su característica principal la *inestabilidad estereoisomérica* de la molécula, la cual *pasa espontáneamente* desde una forma isomérica *liposoluble* a otra *hidrosoluble*<sup>8</sup>. Este paso puede ser acelerado por el cambio de pH y por la interacción con glutatión, circunstancias que ocurren al salir del lecho vascular y entrar en el parénquima encefálico<sup>9,10</sup>.

Por tanto, el trazador recién marcado (> 90% de actividad en forma liposoluble) se administra al paciente por vía intravenosa brusca, siendo transportado hasta los vasos intracraneales donde atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y penetra en el parénquima cerebral. Dentro de éste, encuentra un medio que acelera el paso a su forma hidrosoluble y, por tanto, no puede retornar al lecho vascular. Este último proceso ocurre muy rápidamente (< 5 minutos), manteniéndose la captación estable durante horas<sup>11</sup>. Dada su facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica, su distribución depende fundamentalmente del flujo sanguíneo regional encefálico. Se utiliza rutinariamente en los estudios de SPECT cerebral, en los cuales se compara la perfusión entre regiones encefálicas, siendo capaz de detectar diferencias significativas de perfusión de una magnitud del 6%-12%, dependiendo de las características técnicas del equipamiento empleado<sup>12</sup>. Re-

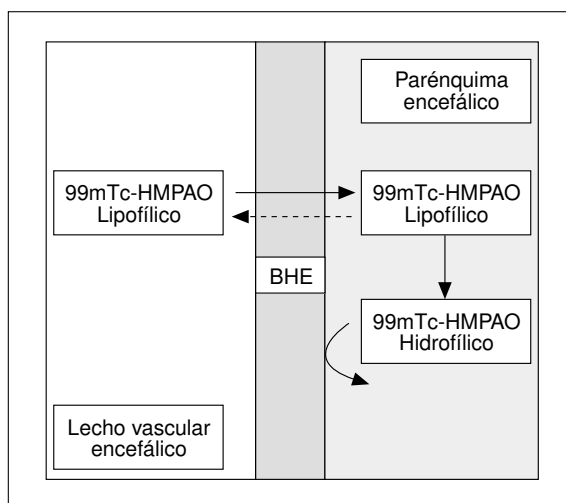


Fig. 1. Mecanismo de captación encefálica del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. A la izquierda: el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO llega al compartimento vascular encefálico tras su inyección por vía intravenosa. En el centro: se representa la barrera hematoencefálica (BHE) que es atravesada rápidamente por el fármaco lipofílico. A la derecha: se encuentra el compartimento del parénquima encefálico donde se produce una rápida transformación del radiofármaco a su forma hidrofílica, la cual no es capaz de atravesar la BHE, permaneciendo estable la captación.

sulta razonable pensar que si la técnica permite detectar diferencias de perfusión en torno al 10% entre regiones, podría ser utilizada con un alto rendimiento para decidir si existe, o no, flujo encefálico en un paciente (diferencias de 0 a 100%).

La demostración práctica fue realizada por Roine et al en 1986<sup>13</sup>, quienes publicaron el primer estudio con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en un paciente en situación clínica de muerte encefálica. Estos autores compararon los hallazgos en este paciente con los resultados obtenidos en otros 12 pacientes en coma profundo sin sospecha clínica de muerte encefálica, en todos los cuales se apreció captación parenquimatosa.

Un año después, en una revisión sobre el papel de la medicina nuclear en el diagnóstico de la muerte encefálica, Pjura y Kim<sup>14</sup> resaltaron la idoneidad de los trazadores lipofílicos para este diagnóstico y anticiparon su utilidad en la valoración de la fosa posterior.

Poco después Galaske et al<sup>15</sup>, utilizando otro radiotrazador lipofílico ( $^{123}\text{I}$ -amfetamina), estudiaron 17 niños en situación de muerte cerebral, resaltando que el resultado de la exploración era independiente de la calidad de la inyección. Definieron las condiciones técnicas mínimas para una interpretación válida de los estudios: propusieron obtener una imagen anterior de cráneo y al menos una lateral (para visualizar la fosa posterior).

En 1989, Reid et al<sup>16</sup> presentaron 11 pacientes con traumatismos craneoencefálicos y 4 con lesiones neurológicas graves no traumáticas con clínica de muerte encefálica. Como casos de interés encontraron 1 paciente con captación en fosa posterior y sin captación hemisférica, y 2 casos de pacientes

con diagnóstico de muerte cerebral que presentaron perfusión cerebral y sobrevivieron, aunque con secuelas neurológicas graves. En el mismo año, Laurin et al<sup>17</sup> en un estudio multicéntrico, después de revisar 38 estudios en 33 pacientes que fueron referidos para confirmación, encontraron que los 17 pacientes que cumplían los criterios de muerte cerebral no mostraron ni flujo en la fase angiogramagráfica ni captación parenquimatosa en las imágenes tardías de cabeza. Como hallazgos de interés encontraron un caso de captación exclusivamente en un hemisferio cerebral que evolucionó a ausencia de captación. Se observó un caso de captación sólo en fosa posterior que tuvo el mismo final. Finalmente, 9 casos presentaron visualización de los senos venosos, sin captación parenquimatosa. Como comentario a ambos artículos podríamos decir que los criterios de muerte cerebral fueron diferentes a los utilizados en nuestra legislación.

En 1991, Costa et al<sup>18</sup> recopilaron los criterios para realizar un diagnóstico fiable de ausencia de flujo sanguíneo cerebral con trazadores difusibles: flujo vascular intracraneal en la fase angiogramagráfica y ausencia de captación en hemisferios y en fosa posterior en la fase parenquimatosa. Ello indica la necesidad de un control de calidad del radiofármaco antes de inyectarlo.

En 1992, De la Riva et al<sup>19</sup>, en España, revisaron 37 pacientes comparando los resultados de la angiogramagráfica con los de las imágenes parenquimatosas, encontrando mayor especificidad en estas últimas, al permitir valorar mejor la fosa posterior.

A partir de esta fecha se han publicado algunos artículos y editoriales que no consiguieron aportar modificaciones a la técnica de exploración o a los criterios de interpretación.

### Realización de la exploración

Dada la casi total ausencia de gammacámaras portátiles en nuestro país, esta exploración requiere trasladar al paciente hasta el servicio de Medicina Nuclear. En nuestro medio, cuando se decide realizar la exploración, el Coordinador llama al servicio de Medicina Nuclear para concertar la hora de la exploración, que rutinariamente se decide para unos 30 minutos después (tiempo que habitualmente se tarda en preparar al paciente y desplazarlo hasta la gammacámara). El estudio consta de tres partes:

1. *Control de calidad radiofarmacéutico*: que generalmente dura de 2 a 5 minutos.

2. *Administración del radiotrazador*: se realiza en forma brusca (en bolo) en una vía venosa (la más central de las disponibles).

3. *Obtención de las imágenes*: rutinariamente se obtienen una fase angiogramagráfica (1 minuto de duración) e inmediatamente después una fase parenquimatosa (anterior y dos laterales de cabeza, de unos 5 minutos cada una).

Por tanto, el paciente permanece en el servicio de Medicina Nuclear de 20 a 25 minutos y, generalmente, permite tener un diagnóstico en una hora

desde que se toma la decisión de realizar la exploración. En condiciones óptimas, con gammacámaras portátiles, se podría tener un diagnóstico definitivo a los 30 minutos de solicitar la exploración y sin necesidad de desplazar al paciente fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

#### Detalles técnicos

**Marcaje.** El radiofármaco<sup>20</sup> se marca extemporáneamente en las Unidades de Radiofarmacia de los servicios de Medicina Nuclear. Este marcaje se realiza añadiendo una solución salina conteniendo 40-60 milicurios de <sup>99m</sup>Tc a un vial de Ceretec® (Nycomed-Amersham) conteniendo 0,5 mg de exametazima (HMPAO). Esta actividad radiactiva procederá de un generador tipo molibdeno/tecnecio eluido previamente en las 8-12 horas anteriores (eluido fresco) debiendo extremar el cuidado para no introducir aire en el vial.

**Control de calidad<sup>21</sup>.** Puede realizarse en menos de 5 minutos mediante radiocromatografía en columna (Sep-Pack c-18 de Waters Associates, Milford, MA, USA). Generalmente, se inicia cuando entra el paciente en el servicio y está acabado antes de que el paciente se encuentre situado bajo la gammacámara con la vía venosa comprobada y preparada. Se deben rechazar todos los marcajes que contengan menos del 85% de actividad en forma liposoluble<sup>22</sup>.

**Posición del paciente y del detector.** La camilla de transporte se coloca bajo el detector de la gammacámara, quedando la cabeza del paciente en posición anterior, centrada en el campo útil del detector. En esta posición se adquirirá la fase angiogramática e inmediatamente después la anterior de cabeza. Una vez terminada esta proyección se moverá tanto la cabeza del paciente como el detector para obtener dos imágenes laterales de calidad. Excepcionalmente, cuando existen dudas, pueden realizarse otras proyecciones.

**Dosis del radiofármaco.** Se debe administrar una dosis estándar de 20 mCi en adultos y de 5 mCi en niños. No hay que obstinarse en realizar un ajuste preciso por kilo de peso, ya que la trascendencia del diagnóstico nos obliga a asegurar la calidad de la imagen aun a costa de las consideraciones de radioprotección.

**Administración del radiofármaco.** Primero, se comprueba la permeabilidad de un acceso venoso central, después y a través de una llave de 3 pasos se realiza una "inyección en bolo" (se introduce lentamente la dosis [0,5 ml] en un catéter prolongador y se impulsa bruscamente con un volumen de 10-20 ml de suero fisiológico), para que la dosis alcance en el menor tiempo posible las cavidades cardíacas derechas.

En *neonatos* y *prematuros* es mejor utilizar una vena de miembros superiores o una yugular externa, pero puede utilizarse la vena umbilical. En este último caso, es imprescindible comprobar radiológicamente que la punta del catéter umbilical no se encuentra dentro o por debajo de la salida del conducto venoso de Arancio. Ya que existe el riesgo de que toda la dosis sea atrapada por el hígado<sup>23</sup> y no pueda llegar al parénquima cerebral.

#### Obtención de imágenes.

1. **Fase angiogramática:** matriz de 64 × 64, sin zoom, 60 imágenes de 1 segundo de duración, que posteriormente serán sumadas a 3-4 segundos por imagen para su interpretación.

2. **Fase parenquimatosas:** se obtendrán 3 imágenes (anterior y 2 laterales) en matriz de 128 × 128 × 16 ó 256 × 256 × 16, sin zoom, se adquirirán alrededor de 500.000 cuentas, hasta obtener una imagen de calidad.

#### Interpretación de los hallazgos

Para la interpretación de las imágenes no podemos olvidar el objetivo de la exploración: demostrar ausencia de flujo y confirmar muerte encefálica, o demostrar algún grado de flujo y por tanto descartar el diagnóstico. Cada exploración siempre debemos encuadrarla dentro de una de las tres siguientes semiologías:

1. **Flujo sanguíneo encefálico normal** (fig. 2): en las imágenes parenquimatosas aparece una intensa y homogénea captación del trazador tanto en hemisferios como en fosa posterior.

2. **Ausencia de flujo sanguíneo encefálico** (fig. 3): en las imágenes parenquimatosas se observa una ausencia de captación tanto en hemisferios como en fosa posterior.

3. **Persistencia de flujo sanguíneo encefálico** (figs. 4 y 5): en las imágenes parenquimatosas se visualiza algún grado de captación, generalmente heterogénea en hemisferios y/o en fosa posterior.

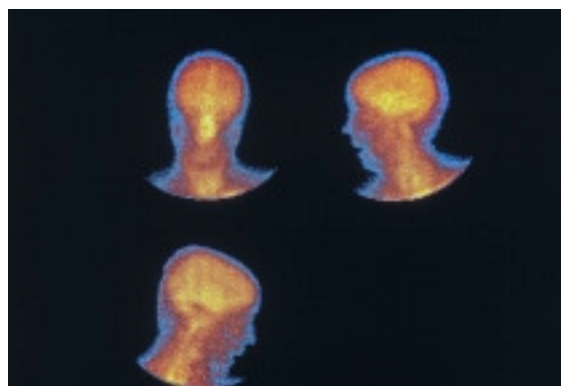


Fig. 2. Perfusión encefálica normal. Captación normal: se observan tres imágenes con intensa captación en hemisferios y en fosa posterior (en la parte superior imágenes: anterior, lateral izquierda y en la inferior: imagen lateral derecha).

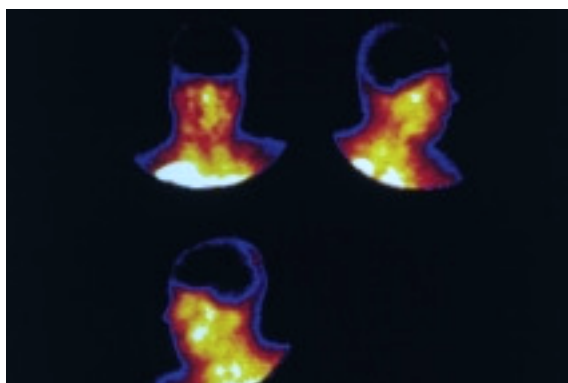


Fig. 3. Ausencia de perfusión encefálica: muerte encefálica. Ausencia de captación: se observan tres imágenes sin captación parenquimatosa ni en hemisferios ni en fosa posterior (en la parte superior imágenes: anterior, lateral derecha y en la inferior: imagen lateral izquierda).

Como regla general de índole práctica, es prudente seguir las recomendaciones de la tabla 1.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Metodología utilizada en la revisión

Para conseguir una reproducibilidad en los resultados, y una mínima garantía de calidad en los artículos, hemos utilizado MEDLINE como fuente exclusiva de los datos bibliográficos. Deliberadamente, no se han incluido: comunicaciones a congresos, ponencias, y artículos o revisiones publicados en revistas de baja difusión. El objetivo ha sido obtener información sobre la utilidad del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en el diagnóstico de muerte cerebral, especialmente se buscaban datos de sensibilidad y especificidad. La revisión cubre 12 años

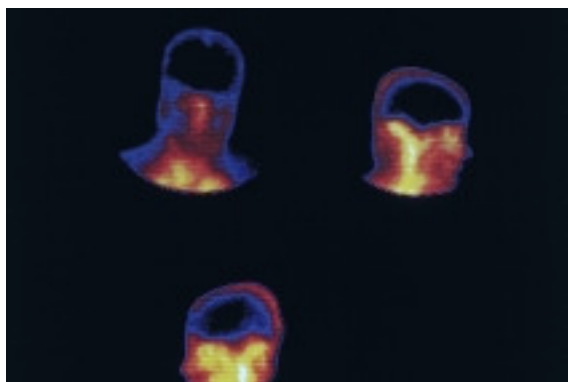


Fig. 4. Perfusión encefálica alterada 1: no muerte encefálica. Persistencia de captación en fosa posterior: en la imagen anterior no se observa captación parenquimatosa, pero una inspección cuidadosa de las imágenes laterales muestra captación parenquimatosa en fosa posterior. En este momento el electroencefalograma era “isoelectrico” pero clínicamente persistían algunos reflejos de tronco.

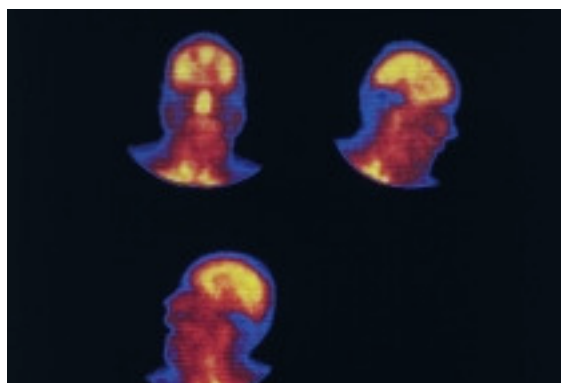


Fig. 5. Perfusión encefálica alterada 2: no muerte encefálica. Ausencia de captación en fosa posterior: es la imagen contraria a la figura 4, persiste la captación parenquimatosa en hemisferios y no existe en fosa posterior. En este momento, la exploración clínica cumplía criterios de muerte encefálica pero el electroencefalograma no era “isoelectrico”.

desde 1986 (Roine et al<sup>13</sup>) a 1998 (Facco et al<sup>24</sup>) no hemos utilizado restricción por idioma. La búsqueda se ha realizado por Internet, utilizando el acceso a PUBMED que ofrece la página de DIARIO MÉDICO ([www.recoletos.com/vdm](http://www.recoletos.com/vdm)), se han utilizado varias estrategias de búsqueda:

1. Comenzamos con los descriptores que mejor definían nuestro problema: “BRAIN DEATH & DIAGNOSIS & RADIONUCLIDE IMAGING & SENSIBILITY & SPECIFICITY” cuyo resultado fue decepcionante: 0 artículos.

2. En segundo lugar se disminuyeron las restricciones con la siguiente estrategia: “BRAIN DEATH & DIAGNOSIS & RADIONUCLIDE IMAGING”, el resultado (8 referencias) se consideró insuficiente.

3. Modificamos la estrategia de búsqueda incluyendo caracteres de tipo comodín: “BRAIN DEATH & DIAGNOS\* & \*HM?PAO”, el resultado mejoró (16 artículos) pero también se consideró insuficiente.

4. Finalmente, utilizamos como descriptores principales: “BRAIN DEATH & DIAGNOS\* & \*HM?PAO” y posteriormente ampliamos manualmente la búsqueda mediante la opción de “Related Articles”, obteniéndose los 38 artículos revisados.

TABLA 1. Recomendaciones para la interpretación de las imágenes

Asegurarse de que la calidad técnica es óptima. La existencia de dudas en este aspecto implica que no se debe proceder a la interpretación de las imágenes
Valorar conjuntamente las imágenes de las fases vascular y la parenquimatosa
En las imágenes laterales valorar cuidadosamente la fosa posterior
Identificar las actividades extracraneales “fisiológicas”: actividad nasal, salivar, en pabellones auriculares, en tejidos epicraneales contusionados, drenajes, etc.
Criterio estricto: cualquier captación parenquimatosa intracraneal descarta el diagnóstico de muerte encefálica

## Resultados obtenidos

Hemos encontrado 38 referencias, cuya distribución organizados por clase de evidencia, tipo de estudio y *gold standard* se encuentran resumidos en la tabla 2.

## Resultados globales: sensibilidad y especificidad

Sumando los resultados de todos los estudios valorables, hemos encontrado 461 pacientes incluidos en los estudios, 306 en situación de muerte encefálica, de ellos, 46 niños y 43 con historia de depresores del sistema nervioso central (SNC) u otras condiciones que interfirieron con la exploración clínica o el electroencefalograma (EEG). Aplicando los criterios propuestos mas arriba en esta revisión, no se ha publicado ningún fallo de clasificación con 99mTc-HMPAO, lo que significa que según la "experiencia publicada" existiría una *sensibilidad del 100%* y una *especificidad del 100%*.

## DISCUSIÓN

Este maravilloso resultado es el que se obtendría de un *gold standard* empleado en las condiciones ideales para el diagnóstico de muerte encefálica. Sin embargo, caben otras posibles interpretaciones:

1. Es posible que ningún autor haya tenido especial interés en publicar los posibles falsos positivos o negativos debidos a errores técnicos (radiofármaco en mal estado, errores en la técnica de administración, errores de interpretación de hallazgos extracra-neales, etc.).

2. También, es posible que intervenga el conocido e inevitable "sesgo de publicación"; los estudios negativos o de fracaso de las técnicas tienen mayor dificultad para publicarse.

TABLA 2. Resumen de la bibliografía ordenada según su "clase de evidencia"

Estudios clase I
Ningún artículo cumple los criterios
Estudios clase II
17 artículos tipo: seguimiento clínico con técnica de referencia
429 pacientes en coma profundo
290 diagnósticos de muerte encefálica
<i>Gold standard</i>
3 panarteriografía <sup>25-27</sup>
3 angiogramagrafía <sup>19,28,29</sup>
8 criterios estándar <sup>15-17,24,30-33</sup>
3 99mTc-HMPAO <sup>34-36</sup>
Estudios clase III
14 artículos tipo: <i>Case Report</i>
32 pacientes
19 diagnósticos de muerte encefálica
<i>Gold standard</i>
6 criterios estándar <sup>13,18,37-40</sup>
7 99mTc-HMPAO <sup>41-47</sup>
2 editoriales <sup>48,49</sup> y 1 revisión <sup>14</sup>
5 no valorables por idioma y <i>abstract</i> con datos insuficientes

3. Por último, es posible que se deba a algunas carencias metodológicas de los estudios (carencias que, salvo contadas excepciones, afectan también al resto de las exploraciones confirmatorias):

a) Número escaso de pacientes: esto es debido a la práctica inexistencia de estudios multicéntricos. Sin embargo, es evidente que la experiencia mundial y española (y personal) es muy superior a la publicada, y que no se encuentran con facilidad casos de dificultad diagnóstica o casos de mala clasificación.

b) Criterios de muerte no homogéneos: la mayoría de los autores utilizan criterios estándar, basados en la legislación de cada país (ocho países diferentes). Esto es inevitable ya que, al ser un diagnóstico de gran repercusión medicolegal, es preciso cumplir la legislación vigente en cada país.

c) El *gold standard* no se aplica a todos los pacientes: la mayoría de los resultados no se comparan con una técnica de referencia robusta (panarteriografía o angiogramagrafía con radionúclidos). Esta carencia se deriva del riesgo que para estos pacientes supone salir de las UCI. Este riesgo sólo es asumido por los médicos responsables del paciente, para realizarle una exploración definitiva, pero raramente más de una. Únicamente es posible duplicar exploraciones cuando no son invasivas y se realizan "a pie de cama".

d) No se utiliza enmascaramiento: generalmente no se especifica si la lectura de las exploraciones se hizo de forma ciega a la clínica del paciente, e incluso en algunos casos el resultado de la exploración influyó claramente el procedimiento para determinar muerte encefálica.

e) No se utiliza aleatorización: cuando se comparan técnicas no se describe un sistema aleatorio para decidir el orden en que son aplicadas. Además, en general, no se puede asegurar que el resultado de la primera exploración realizada no influya el resultado de las siguientes.

f) El espectro clínico de los pacientes es muy restringido: la prevalencia de muerte encefálica en los pacientes a los que se realiza la exploración es tan alta que cualquier prueba por escasa sensibilidad y especificidad que tenga acertaría prácticamente siempre.

g) Ausencia de utilización de curvas ROC: Se desconoce lo que ocurriría si la prevalencia de muerte encefálica, en los grupos de pacientes estudiados, oscilara en un rango más amplio (por ejemplo, del 75% al 100%). Es difícil de creer que si se compararan varias técnicas confirmatorias, todas presenten los mismos rendimientos diagnósticos a lo largo de todo el rango de prevalencias.

h) No se ha estudiado la variabilidad clínica: se echa de menos algún estudio de variabilidad en la práctica clínica, comparando la interpretación de los resultados realizada por diferentes expertos.

## CONCLUSIONES

A pesar de que no todos los estudios tienen un diseño exquisito, ni siempre se aplicó la prueba

de referencia (panarteriografía) para comparar los resultados, siguen siendo extraordinariamente importantes y podemos concluir que:

1. Sus principales ventajas son:

a) *Fiabilidad*: si se realiza correctamente, la ausencia de captación parenquimatosa proporciona un diagnóstico definitivo de ausencia de flujo sanguíneo encefálico y por tanto de muerte encefálica.

b) *Robustez*: no se ve limitada por la presencia de intoxicación por depresores del sistema nervioso central, ni por déficit sensoriales previos en el paciente, ni por los sistemas de mantenimiento vital.

c) *Facilidad de interpretación*: los criterios son claros, excluyentes y se aplican fácilmente a todos los estudios, con lo que la variabilidad en la interpretación prácticamente desaparece.

d) *Facilidad de explicación*: los resultados pueden ser fácilmente explicados y pueden ser comprendidos por cualquier persona sin formación médica (familiares y jueces).

e) *Puede realizarse a pie de cama*: con gammacámaras portátiles se puede realizar sin desplazar al paciente de la UCI.

2. Sus principales limitaciones son:

a) Sólo disponible en hospitales con servicios de Medicina Nuclear y sólo disponible durante las horas concertadas (en la mayoría: lunes a viernes y de 8 a 15 horas).

b) Hay que trasladar al paciente al servicio de Medicina Nuclear ante la práctica ausencia de gammacámaras portátiles en nuestro país.

c) Si se hace antes de tiempo, puede ocasionar un retraso en el diagnóstico definitivo del paciente.

d) El coste de la exploración ronda las 50.000 ptas., lo cual es mayor que con otras técnicas, pero mucho menor que un día de estancia inapropiada en UCI.

3. Por último, sus indicaciones más eficientes serían:

a) Cuando falte alguno de los prerequisites necesarios para la validez de la exploración clínica y el EEG.

b) Cuando la exploración neurológica no pueda ser completa por problemas físicos o sensoriales del paciente anteriores a la situación de coma profundo.

c) Cuando por las características clínicas del paciente exista duda en la interpretación de la exploración (por ejemplo, reflejos muy vivos, niños pequeños).

d) Cuando la etiología del coma haga presumir la intervención de la justicia en el caso. Esta exploración resultará de gran valor para documentar el estado de muerte encefálica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Botkin JR, Post SG. Confusion in the determination of death: distinguishing philosophy from physiology. *Persp Biol Med* 1992; 36: 129-137.

2. Wijidicks EFM. Determining brain death in adults. *Neurology* 1995; 45: 1.003-1.011.

3. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults. *Neurology* 1995; 45: 1.012-1.014.

4. Turog RD, Fackler JC. Rethinking brain death. *Crit Care Med* 1992; 20(12): 1.705-1.713.

5. Bernat JL. Brain death. Occurs only with destruction of the cerebral hemispheres and the brain stem. *Arch Neurol* 1992; 49: 569-570

6. Youngner SJ. Defining death. A superficial and fragile consensus. *Arch Neurol* 1992; 49: 570-572.

7. Nerinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* 1987; 28: 191-202.

8. Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, Lyall D, Evans NTS, Gvozdanovic ED, et al. Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: Human volunteer studies. *J Nucl Med* 1986; 27: 171-177.

9. Ballinger JR, Reid RH, Gulenchyn KY. Technetium-99m HM-PAO stereoisomers: Differences in interaction with glutathione. *J Nucl Med* 1988; 29: 1.998-2.000.

10. Lang JJ. Interaction of Technetium-99m-HM-PAO with Glutathione. *J Nucl Med* 1990; 31: 1.115-1.116.

11. Costa DC, Ell PJ, Cullum ID, Jarritt PH. The *in vivo* distribution of 99Tcm-HM-PAO in normal man. *Nucl Med Commun* 1986; 7: 647-658.

12. Podreka I, Suess E, Goldenberg G, Steiner M, Brücke T, Müller Ch. Initial experience with Technetium-99m HM-PAO brain SPECT. *J Nucl Med* 1987; 28: 1.657-1.666.

13. Roine RD, Lauaanes J, Lindroth P, Nikkinen P: 99mTc-Hexamethyl propyleneamine oxime scans to confirm brain death. *Lancet* 1986; 2: 1.223-1.224.

14. Pjura GA, Kim EE. Radionuclide evaluation of Brain Death. *Nucl Med Annual* 1987; 269-293.

15. Galaske RG, Schober O, Heyer R. 99mTc-HM-PAO and 123I-amphetamine cerebral scintigraphy: a new non-invasive method in determination of brain death in children. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 446-452.

16. Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR. Clinical use of technetium-99m-HM-PAO for determination of brain death. *J Nucl Med* 1989; 30: 1.621-1.626.

17. Laurin NR, Driedger AA, Hurwitz GA, Mattar AG, Powe JE, Chamberlain MJ, et al. Cerebral perfusion imaging with technetium-99m-HM-PAO in brain death and severe central nervous system injury. *J Nucl Med* 1989; 30: 1.627-1.635.

18. Costa DC, Motteux IM, McCready AC: Diagnosis of brain death with technetium 99m hexamethylpropyleneamine amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 503-506.

19. De la Riva A, González FM, Llamas JM, Latre JM, Jimenez-Heffernan A, Vidal E et al. Diagnosis of brain death: superiority of perfusion studies with 99mTc-HM-PAO over conventional radionuclide cerebral angiography. *Brit J Radiol* 1992; 65: 289-294.

20. Píera C, Pavía A, Bassa P, García J. Preparation of [99mTc]HM-PAO. *J Nucl Med* 1990; 31: 127-128.

21. Mah G, Reilly RM, Wong GLM, Houle S. A comparison of three methods to determine the radiochemical purity of 99Tcm-hexamethylpropylene amine oxime (99Tcm-HMPAO). *Nuclear Med Commun* 1989; 10: 733-740.

22. Ballinger JR, Gulenchyn KY, Reid RH. Radiopharmaceutical factors in the variable quality of [99mTc]HM-PAO images of the brain. *J Nucl Med* 1990; 31: 118-122.

23. Maguire C, Florence S, Powe JE, Zabel PL, Driedger AA. Hepatic uptake of technetium-99m HM PAO in a fetus. *J Nucl Med* 1990; 31: 237-239.

24. Facco E, Zucchetto 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: 911-919.

25. Yatim A, Mercatello A, Coronel B, Bret M, Copart JJ, Moskovtchenko JF, et al. 99mTc-HMPAO Cerebral Scintigraphy in the diagnosis of Brain Death. *Transplant Proceeding* 1991; 23: 2.491.

26. Wieler H, Marohl K, Kaiser KP, Klawki P, Frösler H. Tc-99m HMPAO Cerebral Scintigraphy a reliable, noninvasive method for determination of brain death. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 104-109.

27. Berlit P, Wetzel E, Bethke U, Pohlmann-Eden B. [HMPAO cerebral blood flow scintigraphy in the manifestation stage of brain death]. *Nervenarzt* 1992; 63(2): 101-104. (Artículo en alemán, solo valorado el *abstract*).
28. Wilson K, Gordon L, Selby JB. The diagnosis of brain death with Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 428-434.
29. Spieth ME, Ansari AN, Kawada, TK, Kimura RK, Siegel ME. Direct comparison of Tc-99m DTPA and Tc-99m HMPAO for evaluating brain death. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 867-872.
30. Schober O, Galaske R, Heyer R. Determination of brain death with 123I-IMP and 99mTc-HM-PAO. *Neurosurg Rev* 1987; 10: 19-22.
31. Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR, Vetureyra ECG. Cerebral perfusión Imaging with technetium-99m HMPAO following cerebral trauma (Initial experience). *Clin Nucl Med* 1990; 15: 383-388.
32. Muttini P, Dagnino N. 99mTc-HMPAO and mobile Gamma-Camera in the diagnosis of brain death. *J Nucl Biol Med* 1994; 38: 14-17.
33. Mrhac L, Zakko S, Parikh Y. Brain death: the evaluation of semi-quantitative parameters and other sings in HMPAO scintigraphy. *Nuclear Medicine Communications* 1995; 16: 1.016-1.020.
34. Schlake HP, Bötger IG, Grottemeyer KH, Husstedt IW, Brandau W, Schober O. Determination of cerebral perfusion by means of planar brain scintigraphy and 99mTc-HMPAO in brain death, persistent vegetative state and severe coma. *Intensive Care Med* 1992; 18: 76-81.
35. Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, Perrone E. 99mTc HMPAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology* 1995; 37: 365-369.
36. Yosikai T, Tahara T, Kuroiwa T, Kato A, Uchino A, Abe M, et al. Plain CT findings of brain death confirmed by hollow skull sign in brain perfusion SPECT. *Radiat Med* 1997; 15: 419-424.
37. Takehara Y, Takahashi M, Isoda H, Kaneko M, Sakai T, Tanaka T, et al. Scintigraphic evaluation of brain death with 99mTc.d,l-hexamethyl-propylenenamine oxime (HMPAO). *Radioisotopes* 1989; 38: 335-338.
38. Larar GN, Nagel JS. Technetium-99m-HMPAO cerebral perfusion scintigraphy: Considerations for timely brain death declaration. *J. Nucl Med* 1992; 33: 2.209-2.213.
39. Tsuchida T, Sadato N, Nishizawa S, Matoba N, Fujita T, Tamaki N, et al. [99mTc-HMPAO SPECT in the brain death—a case report]. *Kaku Igaku* 1993; 30: 663-667. (Artículo en Japonés, sólo valorado el *abstract*).
40. Valle G, Ciritella P, Bonetti MG, Dicembrino F, Perrone E, Perna GP. Considerations of brain death on a SPECT cerebral perfusion study. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 953-954.
41. Schauwecker DS. Tc-99m HMPAO brain survival study reveals flow to the cerebrum but none to the cerebellum. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 984-985.
42. Idea RJ, Lewis DH. Timely diagnosis of brain death in an emergency trauma center. *AJR* 1994; 163: 927-928.
43. Shah R, Miron S, Sodee DB. Visualization of cerebral aneurysm on Tc-99m HMPAO brain perfusion scintigram for brain death. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 457-458.
44. Abate A, Chini G, Amantini A, Ragazzoni A, Pieroni C. Angioscintigrafia con 99mTc-HMPAO (Technetium 99m-Hexametyl propilene amino oxime) nella diagnosi di morte cerebrale. *Minerva Anestesiol* 1995; 61: 329-334.
45. Spieth M, Abella E, Sutter C, Vasinrapee P, Wall L, Ortiz M. Importance of the lateral view in the evaluation of suspected brain death. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 965-968.
46. Lu G, Ryo UY. Findings on Tc-99m HMPAO brain imaging in brain death. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 891-893.
47. Soricelli A, Mainenti PP, Leone D, Discepolo A, Romano M, Varrone A, et al. Evaluation of brain perfusion with high resolution single photon emission tomography in the diagnosis of brain death. *Minerva Anestesiol* 1996; 62: 209-212.
48. George MS. Establishing brain death: the potential role of nuclear medicine in the search for a reliable confirmatory test. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 75-77.
49. Hoch DB. Brain death: A diagnostic dilemma. *J Nucl Med* 1992; 33: 2.211-2.213.