

Recull històric i estat actual del trasplantament cardíac

Josep M. Caralps

Grupo Hospitalario Quirón. Barcelona.

Adaptació i revisió del discurs que pronuncià l'autor, el 30 d'octubre de 1994, com a acadèmic electe de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona.

El primer trasplantament cardíac

La matinada del 5 de desembre de 1967, exactament a les 5 hores i 52 minuts, un cirurgià cardíac, Christiaan Barnard, va exclamar, mirant com bategava un cor acabat d'implantar en un home de 54 anys: «*Jesús! Això funcionarà!*». Era el primer trasplantament d'un cor humà fet al món.

Aquest fet va situar Barnard i la cirurgia cardíaca al cim d'una muntanya que tothom admira. La pujada, amb tot, no va ser sobtada, ni tan sols miraculosa. A l'esquena de la muntanya han existit dotzenes d'esglaons que són el reflex de la tenacitat de molts investigadors que, amb visió de futur, i sobretot amb fe, han anat polint i posant a punt un projecte mèdic que avui dia salva milers de vides l'any i que, a més, ha fet possible molts progressos en altres camps de la cirurgia cardiovascular.

A casa nostra, no va ser fins l'any 1974 que posàrem en marxa (jo mateix juntament amb el Dr. Alejandro Arís) la Unitat de Cirurgia Cardíaca a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Amb l'equip que dirigia aleshores vàrem fer el primer trasplantament cardíac amb èxit a Catalunya, i a tot Espanya, el 8 de maig de 1984, equip que també va ser pioner a Espanya del trasplantament de cor heterotòpic i del trasplantament combinat de cor i ronyó, i de cor i pàncrees.

L'èxit del trasplantament d'òrgans i teixits ha estat una de les grans epopeies mèdiques del segle XX, i noms com Barraquer, Caralps, Gil-Vernet, Alsina, Margarit, Jaurieta, Fernández-Cruz, Domingo i Morell, entre molts i molts altres, han de quedar escrits a la història de la medicina de Catalunya.

Fase clínica del trasplantament

A mitjan anys seixanta, i després d'un estudi exhaustiu de tots els treballs experimentals que havien estat publicats fins a aquella data, Shumway¹ comenta: «*Únicament el concepte de la barrera immunològica és el que s'estableix entre l'avui i aquella era en la qual es podrà utilitzar el trasplantament de cor per a combatre les malalties avui dia no compatibles*».

La tècnica quirúrgica estava descrita i provada, i també els mètodes per suportar i ajudar el receptor i per protegir el cor donant durant el transport i l'anastomosi final, i fins i tot les observacions referents al funcionament de l'empelt cardíac i les bases fonamentals per a diagnosticar i tractar el rebuig.

Tot estava preparat per a la possible implantació clínica del trasplantament cardíac, excepte els problemes legals i logístics que envoltaven el trasplantament cardíac humà.

Hi va haver molts cirurgians i molts equips interessats en el problema del trasplantament cardíac que van tenir coneixement dels últims experiments realitzats (malgrat que mai es van publicar a la literatura mèdica o quirúrgica de l'època) i que van confirmar que es podia aturar el cor, extreure'l, trasplantar-lo amb èxit i ressuscitar-lo.

D'aquesta manera, com dèiem, el 5 de desembre de 1967 un equip dirigit pel Dr. Christiaan Barnard va desenvolupar amb èxit el primer trasplantament de cor d'humà a humà a l'Hospital Groote Schuur, de Ciutat del Cap². En un article que va titular «*L'operació*», va descriure l'històric context en què es va dur a terme el procediment i reconeixia la immensa feina duta a terme durant anys pels immunòlegs, els bioquímics, els cirurgians i especialistes en altres branques de la medicina, que durant dècades van fer possible que aleshores, el desembre de 1967, la intervenció que considerem més innovadora en cirurgia cardíaca hagués estat un èxit.

El receptor va ser un home de 54 anys, Louis Washansky, que s'estava morint d'una miocardiopatia isquèmica terminal, el qual va rebre el cor d'una dona jove, Denise Darval, que havia patit un accident i una disfunció cerebral greu i que fou declarada morta cinc minuts després que finalitzés l'activitat de l'electroencefalograma, la respiració espontània i els reflexos. En aquell moment, es va obrir el tòrax de la donant i es va iniciar un *bypass* cardio-

Correspondència: Dr. Josep M. Caralps i Riera
Grupo Hospitalario Quirón
Plaça d'Alfonso Comín
08023 Barcelona
Tel. 93 255 40 00
Adreça electrònica: 9131jmc@comb.es

pulmonar per ressuscitar el cor. El pacient es va refer de l'operació però va morir d'una infecció per pseudomones als pulmons 18 dies més tard.

Tres dies després, Kantrowitz³, a Brooklyn, trasplantava el cor d'un nen encefàlic dins el pit d'un nen de 18 dies que tenia l'anomalia d'Ebstein. El procediment va ser tècnicament satisfactori, però el receptor va morir d'una acidosi permanent i només va viure sis hores i mitja.

No es van fer més trasplantaments l'any 1967, però en acabar el 1968 s'havien fet 102 trasplantaments a 17 països. Els primers resultats van ser realment descoratjadors, amb una supervivència mitjana de 29 dies per als 100 primers trasplantaments, i a la fi de 1970 totes les institucions d'arreu del món, excepte tres, van deixar la pràctica dels trasplantaments.

Durant la dècada dels setanta, els investigadors clínics, principalment a la Universitat de Stanford, a la Universitat de Ciutat del Cap i a París, van establir a poc a poc les claus que havien d'obrir totes les portes que calgués perquè l'èxit del trasplantament cardíac anés *in crescendo* i així, i sobretot gràcies als esforços duts a terme a la Universitat de Stanford, la supervivència a l'any va augmentar del 22% el 1968 al 65% el 1978.

La selecció del moment ideal per a la cirurgia és extremadament important. La gran quantitat de tractaments mèdics existents avui dia fa que el pronòstic dels pacients amb insuficiència ventricular greu sigui molt variable i el pronòstic de l'expectativa de vida molt difícil. Encara que no volem ni desitgem sotmetre un pacient que encara té un pronòstic raonable a una intervenció que comporta mortalitat i morbiditat significatives, és igualment important no demorar la intervenció fins al punt que el mal causat per les alteracions hemodinàmiques a uns altres òrgans del cos sigui tan important que, per si mateix, això ja comprometí la intervenció.

A mesura que el pacient esdevé terminal des d'un punt de vista cardíac, altres òrgans —especialment els ronyons, els pulmons i el fetge— poden deteriorar-se de manera important i, en aquests casos, si el trasplantament de cor es retarda fins que la mort és imminent, el pacient, independentment de l'èxit de la tècnica quirúrgica, pot no sobreviure al postoperatori a conseqüència de les complicacions que li comportarà el fet de tenir aquests altres òrgans en una situació compromesa com a resultat d'una insuficiència ventricular dreta i esquerra massa llarga i per massa temps. Tot i que la disponibilitat del cor serà el primer i l'últim determinant del moment del trasplantament, és important que els pacients siguin enviats per ésser considerats candidats o no al trasplantament cardíac molt abans d'haver sofert un mal irreversible en òrgans importants.

Hi ha estudis^{3,4} que confirmen que hi ha dos tipus de pacients que poden o no ser sotmesos al trasplantament cardíac: aquells que es mantenen molt estables amb un

tractament de vasodilatadors antiarítmics i aquells que presenten, independentment del tractament, ingressos nombrosos i crisis d'insuficiència ventricular esquerra o dreta agudes, que comprometen seriosament la seva vida.

Un estudi que lligava el tractament amb vasodilatadors i inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) va demostrar un augment de la supervivència en pacients tractats amb ambdós fàrmacs i amb insuficiència cardíaca progressiva⁵; no obstant això, el més important és que no es va trobar cap diferència en aquest grup de pacients en tractament amb els fàrmacs esmentats que van patir mort sobtada. És la incapacitat de predir la mort cardíaca sobtada i el possible deteriorament ràpid que pot portar a la mort en 24 hores el que fa difícil el *timing* del trasplantament cardíac. Aquest tipus de mort sobtada és el responsable d'aproximadament la meitat de totes les morts cardiovasculars dels pacients que es troben en tractament per insuficiència cardíaca greu.

Per tot això, generalment, els pacients que es troben a la classe funcional IV amb insuficiència cardíaca congestiva són candidats potencials per a ser escollits com a subjectes d'un trasplantament cardíac, de la mateixa manera que els pacients que es troben a la classe III amb una progressió important dels símptomes durant les darreres setmanes o mesos.

Hi ha un grup de pacients (de moment petit però que pot augmentar en el futur) que són enviats com a possibles candidats per al trasplantament cardíac que no es troben en cap d'aquestes categories; són pacients que tenen malaltia coronària difusa i greu, que experimenten angina al mínim esforç i en què, a més, en molts dels casos aquesta malaltia s'acompanya de crisis d'insuficiència ventricular esquerra. En aquests casos, és importantíssim determinar la possibilitat de cirurgia coronària convencional, independentment de la fracció d'ejecció, que pot ésser tan baixa com del 10%. Els estudis fets (les proves d'esforç amb tali, el tali repetit a les 4 hores, la prova de dobutamina, etc.) mostren que si hi ha signes d'isquèmia al miocardi, amb vasos potencialment revascularitzables, són pacients candidats a cirurgia cardíaca convencional aortocoronària de *bypass*, perquè els resultats que se n'obtenen són, com a mínim, tan bons com els del trasplantament cardíac en aquest grup de pacients. El fet de no sotmetre'ls a un trasplantament ens ajuda a estalviar cors de donants per a altres pacients que no tinguin l'alternativa de la cirurgia cardíaca convencional⁶.

Selecció del receptor

La millora substancial en la supervivència que ha esdevingut després del trasplantament cardíac és el resultat, sobretot, de la capacitat de sobreviure durant els tres primers mesos. I això és el reflex no tan sols d'una millora del tractament pre i postoperatori immediat sinó també

d'una millor selecció del receptor. Les anàlisis retrospectives han ajudat a reconèixer quins eren els factors relacionats amb el receptor que influeixen en la supervivència. Per consegüent, creiem que tots aquells factors que ens permeten seleccionar el candidat ideal per a un trasplantament cardíac són també els més importants a l'hora de fixar la supervivència a llarg termini; tot i això, la selecció del candidat ideal varia molt amb el temps i amb els trasplantaments cardíacs, i pot tenir o no millors o pitjors resultats en casos concrets de la selecció del receptor.

Podem considerar les contraindicacions al trasplantament cardíac (Taula 1) com absolutes o relatives. Com ja he dit abans, aquesta definició varia amb el temps i una cosa que abans era relativa es pot convertir en absoluta i, sobretot, moltes contraindicacions absolutes es converteixen en relatives. És evident que la categoria que es dona a una sèrie de contraindicacions també variarà segons el centre que realitza el trasplantament i, sobretot, segons la disponibilitat de cors i el nombre de receptors que estiguin en llista d'espera.

A més a més de les contraindicacions, el pacient poc col·laborador o amb una família incapaç de suportar totes les passes que comporta el trasplantament no es considera un candidat idoni per al trasplantament cardíac^{7,8}. És absolutament important una estabilitat familiar i de l'entorn social perquè el pacient pugui comprometre's a la medicació que ha de prendre, als controls periòdics, al tipus de vida, a abandonar l'alcohol i les drogues, etc. I d'aquí anem a la inestabilitat psicològica; en el nostre grup i en molts d'altres, els pacients que són incapaços psicològicament, ja sigui per neurosi o psicosi orgànica, o els pacients amb drogoaddicció, es consideren no candidats per al trasplantament cardíac. Tots els pacients del nostre grup, abans de prendre contacte amb el facultatiu que ha de recomanar la necessitat d'un trasplantament cardíac, són sotmesos a un cribratge psiquiàtric per ésser considerats candidats.

Al pacient que és acceptat com a candidat definitiu per a la llista de trasplantament cardíac, se li manté el tractament antiarítmic i d'antiinsuficiència cardíaca i és enviat al seu domicili, malgrat que sabem que la majoria ingressarà repetidament per crisis esporàdiques d'insuficiència

cardíaca o per crisis d'arítmies malignes que comporten un alt risc per a la seva vida.

Selecció del donant

Quan l'any 1967 s'iniciaren els trasplantaments de cor, el concepte de mort cerebral no era acceptat legalment ni socialment a cap país del món.

Els clàssics signes de mort acceptats durant segles, com l'absència espontània de batec cardíac i l'absència de respiració, marcaven la pauta per al moment en què es podia extreure el cor del donant i iniciar la cirurgia d'un trasplantament cardíac. Norman Shumway, de la Universitat de Stanford, a Palo Alto, Califòrnia, manifestà que era imprescindible que s'establissin els conceptes de mort neurològica ja que, si no, molts dels donants de cor i de qualsevol altre òrgan podien ser ressuscitats unes quantes vegades després que el seu cor deixés de bategar i acabaven morint-se infectats i amb incapacitat per a ésser donants.

El concepte de mort cerebral o de coma sobrepasat, oposat a la mort clínica —que és l'absència de tots els signes vitals—, va ésser formulat per primera vegada l'any 1959⁹. Les mesures de ressuscitació després de qualsevol mena d'accident han creat, avui, una situació en la qual els pacients poden ser mecànicament ventilats i es pot mantenir el volum circulatori mitjançant fàrmacs inotròpics, de manera que es manté viu artificialment el pacient sense cap possibilitat de recuperació.

Aquest estat és la mort cerebral; el proper esglao és el d'igualar la mort cerebral amb la mort de l'individu. Actualment, ben pocs qüestionarien aquest concepte^{10,13}.

L'únic problema pràctic que es podria plantejar sota un aspecte eticolegal seria el d'un diagnòstic cert i indubtable de mort cerebral. Això també s'ha aconseguit i molt pocs dubten ara que el diagnòstic de mort cerebral és correcte i que, un cop existeix la mort cerebral, l'individu és mort¹³. L'establiment d'aquesta definició i la seva utilitat pràctica són importantíssims per al desenvolupament dels trasplantaments d'òrgans arreu del món, perquè és sabut que la pèrdua irreversible de la funció del cervell condueix inevitablement al deteriorament de la funció de la resta del cos. Si en el tractament d'una miocardiopatia greu és imprescindible que el receptor mantingui adequadament les funcions d'altres òrgans vitals perquè la intervenció de trasplantament pugui considerar-se un èxit, és també molt important que els òrgans que es trasplanten, i en aquest cas el cor, proveniun d'un organisme que ha patit tan poc com sigui possible, que el cor es trobi en les millors condicions i que es pugui extreure en el moment oportú una vegada certificada la mort del donant. Per això, el concepte i el diagnòstic de mort cerebral han estat importantíssims per al desenvolupament dels trasplantaments.

TAULA 1. Contraindicacions del trasplantament cardíac

1. Infecció activa
2. Malaltia maligna preexistent
3. Malaltia sistèmica que limita l'expectativa de vida
4. Disfunció no reversible d'altres òrgans
5. Augment de les resistències pulmonars vasculars
6. Edat. A partir dels 50 anys, i sobretot arribats els 65, els resultats positius del trasplantament cardíac a llarg termini disminueixen considerablement
7. Infart pulmonar recent
8. Diabetis insulíndependent

Per al tractament i la conservació dels òrgans dintre del cos del donant és imprescindible establir una sèrie de mesures que ens permetran mantenir no només el cor, sinó també la resta d'òrgans en condicions òptimes fins que arribi el moment del trasplantament.

Edat i exploracions complementàries

Pel fet que la incidència d'arteriosclerosi coronària en els homes de raça caucàsica augmenta marcadament després dels 45 anys, la majoria dels grups que fan trasplantaments de cor han seguit la política de no acceptar donants masculins que tinguin una edat superior als 45 anys o femenins que la tinguin per sobre dels 55. Tanmateix, l'increment del nombre de donants ha fet que a molts centres amb llistes d'espera superiors als 50 pacients s'acceptin per a trasplantament cors de persones de fins a 60 anys en els quals no es demostrin alteracions segmentàries per ecocardiografia, on la palpitació de les artèries coronàries no mostri lesions calcificades, on no existeixi una història clínica d'insuficiència coronària i on l'ECG no reveli alteracions isquèmiques no secundàries a la mort cerebral. Seguint aquesta tècnica, grups com el del *Berlin Heart Center* han obtingut resultats més que satisfactoris en qualsevol tipus de pacients, encara que, en general, s'han de reservar els donants d'edat avançada per a aquells receptors que resten en una situació cardiovascular límit i per a receptors d'edat superior als 50 anys.

Les dimensions del donant són importants, sobretot si el receptor té una superfície corporal que ultrapassa en un 25% la del donant; una superfície corporal aproximada dintre del límit del 25% no es considera una contraindicació per practicar el trasplantament, encara que en casos molt especials, com per exemple en pacients amb resistències pulmonars al límit, s'exigeix que les dimensions del receptor siguin iguals o lleugerament inferiors a les del donant per obtenir un ventricle del receptor. És essencial que existeixi compatibilitat AB0 del grup sanguini; existeix un risc superior al 50% de rebuig accelerat o hiperagut si no hi ha una compatibilitat del grup sanguini AB0. La compatibilitat de l'Rh no és important.

El cribratge per excloure una malaltia cardíaca o que pugui haver afectat de forma important el cor és absolutament rellevant per aconseguir un èxit a curt i mig termini en el trasplantament de cor. Tots aquells pacients que tinguin una història de malaltia cardíaca són, evidentment, no candidats a donants de cor. Els pacients amb diabetis de llarga durada i hipertensió també són exclosos del trasplantament perquè això podria afectar els vasos petits del cor o la musculatura del ventricle esquerre, que podria presentar una fallença de l'empelt precoç. La presència d'una malaltia cardíaca s'exclourà mitjançant la història clínica –obtinguda, sempre que sigui possible, a partir de la informació proporcionada pels familiars immediats o

pel metge de capçalera del pacient–, per exàmens clínics, radiografia de tòrax i electrocardiograma. Avui dia, amb la disponibilitat quasi universal d'ecocardiògrafs, seria convenient la pràctica d'una ecocardiografia en els donants per poder descartar alteracions de mobilitat segmentàries, lesions valvulars importants o, fins i tot, miocardiopaties hipertròfiques o dilatades al cor del donant prèviament a la intervenció quirúrgica. La nostra pràctica rutinària és que en aquells pacients possibles donants de cor es practiqui una ecocardiografia; així hem obtingut resultats molt valuosos i hem vist pacients amb lesions valvulars importants en absència d'història clínica, pacients amb lesions com ara miocardiopaties hipertròfiques i, fins i tot, una miocardiopatia dilatada en un donant de 18 anys.

El que és molt difícil d'excloure és la malaltia coronària que pot ser present en pacients joves (homes d'edat inferior als 40 o 45 anys o dones de menys de 55 anys).

Un altre problema important en les donacions de qualsevol tipus d'òrgan és la possibilitat de transmetre malalties del donant.

L'operació al receptor

Per minimitzar els efectes de la isquèmia és important que quan el cor del donant arriba a l'hospital on s'ha de realitzar el trasplantament es pugui implantar immediatament; per a això cal una coordinació molt bona entre els equips extractors i els implantadors. Si l'òrgan és de procedència local, el que es practica al nostre centre és que quan el cor s'ha vist (després de l'esternotomia) i l'equip extractor accepta l'òrgan, s'avisarà l'hospital receptor i, en aquest moment, es porta el pacient al quiròfan on li són col·locades les línies de monitoratge arterial i pressió venosa central, s'inicia el tractament immunosupressor (1 g de Solu-Moderin® endovenós) i s'inicia després una dosi de globulina antitimocítica, a raó de 5 mg/kg de pes; si és possible, el procés s'iniciarà unes quantes hores abans de començar la intervenció.

Al centre d'extracció, com que la major part de les extraccions són multiorgàniques, l'equip que realitza la dissecció abdominal del fetge o dels ronyons, avisa l'equip extractor del cor amb uns 30 minuts d'antelació que poden rentar-se per iniciar l'extracció de l'òrgan toràcic. En aquest moment, l'equip extractor comunica des de l'hospital local al centre implantador que en el termini aproximat de mitja hora començaran l'extracció; per tant, en una hora el cor, com que és d'extracció local, podrà ser al centre implantador. Aleshores, el pacient que rebrà l'òrgan és introduït al quiròfan per començar l'anestèsia i, immediatament després, la cirurgia.

Si l'òrgan per implantar prové d'un centre situat a llarga distància, es calculen els temps de manera que quan es consideri que al cap de 60 minuts el cor arribarà al centre

implantador, el pacient és llavors introduït al quiròfan per iniciar la intervenció.

Perspectives de futur

És evident que les mesures de seguretat estrictes implantades per als motoristes i automobilistes han fet disminuir moltíssim el nombre de donants d'òrgans de cadàver. Això és especialment palès en el cas dels trasplantaments de cor que, en principi, necessitaven de donants joves en mort cerebral i la majoria eren accidentats de trànsit.

Donat que els trasplantaments d'òrgans d'animals (xenotrasplantaments) estan de moment en punt mort, és necessari ampliar l'edat de possibles donants, sempre que tinguin un cor sa; avui gaudim de moltes tècniques no invasives que ens permeten identificar amb tota seguretat el bon funcionament i l'absència de malaltia en cors de persones grans i utilitzar cors de persones mortes amb edats superior als 60 anys. El cor sa pot bombejar sang més de cent anys i aquesta possibilitat s'hauria d'aprofitar.

També seria bo que es tornessin a practicar trasplantaments de cor heterotòpics, especialment en casos de cardiopaties d'origen isquèmic que només tenen afectat el ventricle esquerre; l'operació és molt senzilla i permetria utilitzar un nombre de cors molt gran i disminuir la llista d'espera en certs casos.

El recurs del cor artificial permanent està lluny d'ésser perfecte. I el recurs del cor artificial, o ventricle auxiliar, temporal és excessivament costós, especialment comparat amb un trasplantament heterotòpic.

Estic però convençut que arribarà el dia en què, sense por de contagis estranys, s'utilitzaran cors de porcs o d'altres animals que permetran fer trasplantaments electius, disminuint les llistes d'espera, i donar vida ràpida i bona a un col·lectiu molt gran de malalts.

M'agradaria finalment afegir que el trasplantament de cor és una tècnica no difícil, però que requereix devoció, dedicació i compromís. Per millorar els resultats és molt important l'experiència acumulada, fer recerca clínica i formar molt bé tant a clínics com a cirurgians que es volen dedicar a aquesta tasca.

És difícil d'entendre que en una ciutat com Barcelona hi hagi tres centres autoritzats per fer trasplantaments de cor, quan entre els tres no arriben als 50 trasplantaments l'any, nombre que es considera indispensable perquè un sol centre adquireixi l'experiència necessària per millorar resultats i establir línees de recerca clínica indispensables. Tal com estem ara, això és difícil; és molt car i dispersa molt l'activitat productiva d'un sol centre.

Però tenim uns polítics que pensen poc i gasten massa; malauradament, sempre en benefici del partit i no del ciutadà.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Lower RR, Dong E Jr, Shumway NE. Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery*. 1965;58:110-9.
2. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967 Dec 30;41(48):1271-4.
3. Massie B, Ports T, Chatterjee K, Parmley W, Ostland J, O'Young J, Haugom F. Long-term vasodilator therapy for heart failure: clinical response and its relationship to hemodynamic measurements. *Circulation*. 1981 Feb;63(2):269-78.
4. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981;47(3):525-31.
5. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
6. Caralps JM, Padró JM, Casas JI, Obrador D, Ballester M; Grupo de Trasplante Cardíaco. Cirugía cardíaca convencional en candidatos a trasplante cardíaco. *Rev Lat Cardiol Euroamericana*. 1992;13(6):284-6.
7. Lunde DT. Psychiatric complications of heart transplants. *Am J Psychiatry*. 1969;126:369-73.
8. Cooper DKC, Lanza RP, Nash ES, Barnard CN. Non-compliance in heart transplant recipients: The Cape Town experience. *J Heart Transplant*. 1987;3:248-53.
9. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé (mémoire préliminaire). *Rev Neurol*. 1959;101:3-15.
10. Stuart FP, Veith FJ, Cranford RE. Brain death laws and patterns of consent to remove organs for transplantation from cadavers in the United States and 28 other countries. *Transplantation*. 1981 Apr;31(4):238-44.
11. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Br Med J*. 1976 Nov 13;2(6045):1187-8.
12. Wikler D. Brain death (Correspondence). *J Med Ethics*. 1984;10;101-2.
13. Black PM. Brain death. *N Engl J Med*. 1978;229:338-44.