



# Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):61-125.

Mayo - Agosto 2003 / May - August 2003

[Inicio](#)  
[Home](#)

[Indice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



## EDITORIAL

62-63 [LOS DERECHOS DE AUTOR EN LA "BIOMED, REVISTA ELECTRÓNICA DE BIOMEDICINA" / ABOUT COPYRIGHTED CONTENT OF "BIOMED, ELECTRONIC JOURNAL OF BIOMEDICINE"](#)

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES / ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

64-78 [INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON AMINAS EN LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS y METABOLICOS EN EL SHOCK SEPTICO EXPERIMENTAL.](#) Zabalegui Perez A, Frutos Herranz M, Lopez Pueyo MJ, Indarte Boyero A, Saldaña Fernandez T, Alonso Garcia F, Cordero Guevara J. Hospital General Yagüe. Burgos. España

79-87 [COMORBIDITY OF PSEUDOSEIZURES AND EPILEPSY IN NEUROCYSTITICERCOSIS.](#) Foyaca-Sibat H, Ibañez-Valdés LdeF. Department of Neurology, Department of Family Medicine. University of Transkei. Umtata. South Africa.

88-94 [MANEJO PERIOPERATORIO DEL PACIENTE CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA.](#) Marta Sofía López Rodríguez. Anestesiología y Reanimación. Hospital Joaquín Albarrán. Ciudad de La Habana, Cuba

## CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

95-100 [RENOVASCULAR HYPERTENSION DUE TO RENAL ARTERY STENOSIS IN KLIPPEL-FEIL SYNDROME.](#) Ibañez-Valdés LdeF.MD, Foyaca-Sibat H. MD. Department of Family Medicine, and Department of Neurology. University of Transkei. Umtata. South Africa.

## THERAPY / TERAPEUTICA

101-107 [MANTENIMIENTO DEL DONANTE DE ÓRGANOS.](#) Alejandro Areu Regaterio. UCI del Hospital "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana, Cuba

108-111 [PRICE OF PHARMACEUTICALS, VALUE, R&D, AND INTERGENERATIONAL EQUITY.](#) Enrique C. Seoane Vazquez, Ph.D. College of Pharmacy, Ohio State University, Columbus. USA

## COMPUTING AND COMMUNICATIONS / INFORMATICA Y COMUNICACIONES/

112-115 [WHY IT'S GOOD TO CONSIDER OPEN SOURCE APPROACHES.](#) Jose Nazario PhD. Biochemistry. Ann Arbor. USA

## INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

116-120 [SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE \(SRAG\)](#) Ramón Díaz-Alersi. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

120-125 [LA AUTOPSIA CLÍNICA. I.- TERMINOLOGÍA EN PATOLOGÍA AUTÓPSICA. NORMATIVA LEGAL. SALUD LABORAL Y AUTOPSIAS.](#) Fidel Fernández Fernández. Universidad de Cantabria. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander. España



[Inicio](#)  
[Home](#)

[Indice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Contacto/Contact:](#)



## Editorial

### Los derechos de autor en la "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina"

Este aviso de Copyright esta basado en el de Peter Suber's. Peter es profesor de Derecho y Filosofía en EarlHam College, y ha estudiado estos temas en profundidad<sup>1</sup>.

La totalidad de los contenidos de "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina" están protegidos por las leyes de protección de la propiedad intelectual. Los derechos de autor de los artículos corresponden a sus autores, quienes, salvo que individualmente acuerden otro fin, ceden a "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina" únicamente el derecho de uso de los mismos como publicación electrónica.

"Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina" autoriza la copia, impresión o distribución de los documentos publicados, siempre que:

- (1) en cada copia se mencione claramente quien es el autor del documento,
- (2) ninguna copia sea alterada sin el consentimiento expreso de "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina"
- (3) ninguna persona obtenga beneficio alguno de estas copias sin el consentimiento expreso de "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina"
- (4) las copias electronicas contengan un enlace al original en "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina" y las copias impresas, que no sean exclusivamente para uso personal, contengan la URL del original en en "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina"

El enlace a "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina" debe ser a través de la siguiente dirección electrónica <http://biomed.uninet.edu>. Para solicitar consentimiento expreso, contacte con en "Biomed, Revista Electrónica de Biomedicina" [biomed@uninet.edu](mailto:biomed@uninet.edu).

#### REFERENCIAS:

- 1.- Peter Suber. Peter Suber, Copyright page. 2003. <http://www.earlham.edu/~peters/copyrite.htm>.

---

## Editorial

### About copyrighted content of "Biomed, Electronic Journal of Biomedicine":

This copyright notice is based on Peter Suber's one. Peter is a Law and Philosophy teacher at EarlHam College and have studied this matter in depth<sup>1</sup>.

The totality of the contents of "Biomed, Electronic Journal of Biomedicine" is protected by the laws of protection of the intellectual property. The rights of author of articles correspond to their authors, who, unless individually they decide another aim, yield to "Biomed, Electronic Journal of Biomedicine" solely the right of use of such like electronic publishing.

**Biomed, Electronic Journal of Biomedicine hereby give permission to copy, print, or distribute any documents from our web site, provided that:**

- (1) each copy makes clear who is the document's author,**
- (2) no copies are altered without the "Biomed, Electronic Journal of Biomedicine" express consent,**
- (3) no one makes a profit from these copies without Biomed, Electronic Journal of Biomedicine" express consent.**
- (4) that electronic copies contain a live link back to "Biomed, Electronic Journal of Biomedicine" original and print copies, not for merely personal use, contain the URL of "Biomed, Electronic Journal of Biomedicine" original.**

**You may make an internet link to the biomed Home Page by using the following URL link <http://biomed.uninet.edu>. To request express consent, contact whit "Biomed Electronic Journal of Biomedicine" [biomed@uninet.edu](mailto:biomed@uninet.edu).**

**REFERENCES:**

- 1.- Peter Suber. Peter Suber, Copyright page. 2003. <http://www.earlham.edu/~peters/copyrite.htm>**

---

**Editorial Committee /Comité Editorial**



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Índice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:

## INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON AMINAS EN LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS y METABOLICOS EN EL SHOCK SEPTICO EXPERIMENTAL

Arturo Zabalegui Perez, Martin de Frutos Herranz, Maria Jesus Lopez Pueyo,  
Alberto Indarte Boyero, Teresa Saldaña Fernandez, Felisa Alonso Garcia, Jose Cordero Guevara

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos. España

[zabalegui@hgy.es](mailto:zabalegui@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):64-78

[Revisión de Dr. Antonio Núñez Reiz](#). Medicina Intensiva. Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid. España

[Revisión de Dr. Ramón Díaz-Alersi](#). Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real, Cádiz. España

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Estudiar las variaciones hemodinámicas y metabólicas de las primeras fases del Shock Séptico Experimental (SSE), inducidas por el tratamiento con distinta asociación de aminas.

**METODO:** Investigación experimental en 22 perros. Se les indujo SSE mediante la administración de endotoxina de E. Coli (Serotipo O111 B.M. Difco Laboratories. Michigan. USA).

En función del tiempo se establecieron 5 fases: Basal ó "t=0" (considerado tiempo 0), SSE ó "t=30" (a los 30 minutos del inicio de la infusión del estímulo séptico), "t = 60", "t = 90" y "t = 120" a los 60, 90 y 120 minutos respectivamente de la administración de la endotoxina. En relación al tratamiento administrado, se distinguieron 3 grupos: Grupo A (n=7): tratamiento de soporte; Grupo B (n=8): Dopamina a 10 mcg/kg/min y Dobutamina a 5 mcg/kg/min (DPDB) en la fase "t=60", DPDB más Noradrenalina (NA) a 0,5 mcg/kg/min (NA0,5) en la fase "t=90"; DPDB más NA a 1 mcg/kg/min (NA1) en la fase "t=120"; Grupo C (n=7): Dopexamina a 12 mcg/kg/min (DX) en la fase "t=60", DX más NA0,5 en la fase "t=90" y DX más NA1 en la fase "t=120".

La comparación estadística se realizó mediante: "t" de Student-Fisher, Análisis de la Varianza, Chi Cuadrado y cálculo de la potencia estadística en caso necesario.

**RESULTADOS:** Grupo B respecto al A: DP-DB NA0.5 aumentó la Frecuencia cardiaca (FC); DPDB-NA1 además incrementó la Presión diastólica (TAD).

Grupo C respecto al A: DX- NA0,5 aumentó la FC; DX- NA1, incrementó la FC y TAD.

**CONCLUSIONES:** La FC, TAS y TAD, se modificaron significativamente con las diversas asociaciones de aminas, mientras que no se evidenciaron variaciones intergrupo de la glucemia y plaquetas.

Los cambios significativos en las últimas fases de la investigación experimental, de la glucemia y de las plaquetas, fueron secundarios a la progresión del shock séptico experimental y no a la diferente terapia recibida en cada grupo (ya que se comportaron de forma independiente al tratamiento administrado).

### INTRODUCCION

Los cambios hemodinámicos del Shock Séptico (SS), han sido objeto de intensa investigación durante más de 40 años, describiéndose múltiples patrones hemodinámicos<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13</sup>. Estos cambios hemodinámicos se deben entre otras razones a la depresión miocárdica. La disfunción cardiaca se ha explicado por distintas teorías como: 1/ isquemia difusa miocárdica (esta teoría parece no sustentarse tras los estudios de Cunnion y cols<sup>14</sup> y Dhainaut y cols<sup>15</sup>), 2/ factor depresor miocárdico (descrito ampliamente en los estudios de Parrillo y cols<sup>16</sup> y Reilly y cols<sup>17</sup> y atribuido también a las distintas citoquinas liberadas), 3/ aumento del consumo energético del acoplamiento excitación-contracción 2º al TNF<sup>18</sup>. También contribuye de forma importante al deterioro hemodinámico, la disminución de la respuesta miocárdica a las catecolaminas debido a la alteración del sistema Beta adrenérgico<sup>19</sup> mediado por la generación de AMPc, el cual es responsable de la disfunción miocárdica y de la anómala respuesta miocárdica a las catecolaminas.

También se han estudiado los cambios analíticos y metabólicos (secundarios o no a las modificaciones hemodinámicas), que puede inducir el SS y el tratamiento con aminas<sup>20,21,22,23</sup>, siendo también sus resultados contradictorios.

Esta variabilidad de resultados en los distintos estudios, puede ser debida a la heterogeneidad de los diversos grupos analizados, motivado por la diferente susceptibilidad condicionada por la edad, distinta severidad del estímulo séptico, situación clínica (sedación, analgesia...), etc. Por esta razón, se reúne un conjunto homogéneo y comparable de animales de experimentación, a los que se administra un mismo estímulo séptico y se valoran las modificaciones hemodinámicas.

## OBJETIVO

Aceptado que en la situación de SS una de las alteraciones más características es el deterioro hemodinámico, nos planteamos como objetivo prioritario del presente trabajo estudiar, una vez desarrollado el SS experimental, la diferente evolución hemodinámica-analítica de los diversos grupos, según reciban (B y C) o no (A) tratamiento con diferente asociación de aminas.

## MATERIAL y METODOS

Se trata de una investigación experimental en animales, considerando un grupo control, realizada gracias a la financiación concedida por la Beca del FIS 92/0148. Se utilizaron 22 perros adultos de raza Perdiguero de Burgos, del animalario de la Unidad de Investigación del Hospital General Yagüe de Burgos. El estudio fue realizado siguiendo las normas del consejo nacional de investigación respecto al cuidado y uso de animales de laboratorio (Real decreto 88/223).

### PREPARACION DEL ANIMAL DE EXPERIMENTACION:

Se sedó por vía oral con 25 mg de Maleato de Acepromazina. Una hora más tarde se procedió a inducción anestésica con Tiopental sódico a 30 mg/kg en bolo intravenoso y analgesia con 100 mcgr de Fentanilo intravenoso. El mantenimiento de la hipnosis se realizó con Tiopental sódico intravenoso en perfusión continua a 6 mg/kg/h; la relajación muscular y la analgesia se estableció con Atracurio (15 mg) y Fentanilo (100 mcg) en bolo intravenoso, cada 30 minutos y después de obtener las mediciones hemodinámicas y extraer las muestras correspondientes a cada fase. El aporte hídrico y energético durante el estudio se realizó mediante solución glucosalina a 15 ml/kg/hr.

Una vez anestesiado, se intubó por vía orotraqueal y se conectó a ventilación mecánica con un respirador volumétrico, con aire ambiente, a 14 respiraciones por minuto y volumen corriente de 12 ml/kg, hasta conseguirse una ventilación normocápnica. Durante el experimento no se modificó el reglaje del respirador.

El animal fue situado en decúbito supino, se le implantaron tres electrodos subcutáneos torácicos para monitorización electrocardiográfica y se cubrió con una manta eléctrica. Se canalizaron las siguientes vías:

- 1.- Vena periférica en extremidad inferior para mantenimiento de hipnosis y aporte hidroelectrolítico.
- 2.- Vena femoral contralateral a la vena periférica, a través de la vena pudenda, para extracción de muestras y administración del estímulo séptico.
- 3.- Arteria femoral a partir de una colateral baja para control de la presión arterial y extracción de muestras. Este carácter se conectó, mediante transductores de presión, a un polígrafo Hewlett-Packard Sistema 7754 B para registro continuo.

### ESTIMULO SEPTICO:

Se empleó endotoxina de Escherichia Coli (lipopolisacárido complejo extraído de Escherichia Coli, serotipo 0111 B.M.: Difco Laboratories, Michigan, USA). Se administró por vía intravenosa, a una dosis total de 2 mg/kg: 1 mg/kg en bolo y 1 mg/kg diluido en 100 cc de solución salina fisiológica en perfusión durante 20 min.

### DESCRIPCION:

Los 22 animales recibieron el estímulo séptico y fueron divididos en 3 grupos. La selección de los animales para los distintos grupos fue aleatoria y realizada mediante muestreo de casos consecutivos según llegada al laboratorio.

- o Grupo A (Control) (n = 7): Grupo que no recibió tratamiento con aminas y sirvió de control.
- o Grupo B (DPDB) (n = 8): Tras la inducción del shock séptico ("t = 30"), fue tratado con las mismas medidas de soporte que el grupo A y una asociación de aminas:
  - En primer lugar con dopamina a 10 mcg/kg/min más dobutamina a 5 mcg/kg/min durante 30 minutos. Al final de este periodo se le denominó "t = 60" por haber transcurrido 60 minutos desde el inicio de la experimentación.
  - Treinta minutos después del inicio de la infusión con estas dos aminas, se asoció a las mismas tratamiento con una primera dosis de noradrenalina a 0,5 mcgr/kg/min. Al final de este periodo se le llamó "t = 90".
  - Treinta minutos después de la fase anterior se incrementó la dosis de noradrenalina al doble (1 mcgr/kg/min). Al final de este periodo se le denominó "t = 120".
- o Grupo C (DOPEX) (n = 7): Se trató con otra asociación de aminas. Recibió en primer lugar, tratamiento con dopexamina en infusión continua a dosis de 12 mcgr/kg/min, asociándose posteriormente noradrenalina a dosis e intervalos iguales que en el grupo B.

Una vez establecidos los grupos se realizaron en las cinco fases, las siguientes determinaciones analíticas y hemodinámicas: Glucemia, Hemograma (Leucocitos y Plaquetas), gasometría arterial (pH y Bicarbonato), frecuencia cardíaca, TAD y TAS:

- o 1.- Determinación Basal (BASAL. "t = 0"): Una vez anestesiado, conectado a ventilación mecánica y canalizadas las diferentes vías, se recogieron las mediciones comentadas; se llamó a este tiempo "t = 0". Inmediatamente después, se inyectó el estímulo séptico.
- o 2.- Determinación en situación de Shock Séptico (SHOCK. "t = 30"): A los 10 minutos de terminada la perfusión de la endotoxina y, por lo tanto, a los 30 minutos de la medición en situación basal ("t = 30"), se realizaron las subsecuentes determinaciones hemodinámicas y analíticas. Este momento se escogió como situación de SS.
- o 3.- Determinación tras inicio de tratamiento con Aminas (DPDB-DX. "t = 60"): Una vez obtenidas las mediciones en situación de SS, en el grupo A (Grupo control) se continuó con el tratamiento de soporte iniciado, mientras que en los grupos B y C se asoció tratamiento durante 30 minutos con distinta asociación de aminas: (grupo B) dopamina más dobutamina y (grupo C) dopexamina. Esta tercera obtención de datos, se realizó a los 30 minutos del inicio del tratamiento con aminas y a los 60 minutos de la determinación basal, por lo que a este momento se le denominó "t = 60".
- o 4.- Determinación tras la asociación de una primera dosis de Noradrenalina (NOR1. "t = 90"): Tras la medición en "t = 60", se asoció durante 30 minutos, noradrenalina a 0,5 mcg/kg/min al tratamiento anterior en los grupos

B y C, mientras que en el grupo A se continuó sin tratamiento con aminos. Esta cuarta determinación, se realizó a los 30 minutos del inicio de la asociación de tratamiento con noradrenalina a las otras aminos y a los 90 minutos de la obtención de las muestras basales, por lo que a esta fase se llamó "t = 90".

- o 5.- Determinación tras la asociación de Noradrenalina a una segunda dosis (NOR2. "t = 120"):

Por último, se aumentó, durante 30 minutos al doble (1 mcg/kg/min) la dosis de noradrenalina en los grupos B y C, continuando el grupo A sin tratamiento con aminos. Esta quinta extracción de datos se realizó a los 30 minutos de aumentar la noradrenalina y, por tanto, a los 120 minutos de la determinación de los parámetros basales, por lo que se denominó a esta fase "t = 120".

## METODO ESTADISTICO:

El estudio estadístico de los resultados obtenidos, se ha realizó mediante los paquetes estadísticos Statistical Package for Social Sciencies (SPSS) para Windows, utilizando un ordenador personal compatible.

El análisis de comparación de dos muestras se realizó con la "t" de Student-Fisher, aplicando la prueba para grupos independientes y apareados según se compararan los distintos grupos o los distintos tiempos respectivamente y una vez comprobadas las condiciones de aplicación de la prueba. Si las condiciones de aplicación no se cumplían, se utilizaba la prueba no paramétrica "U" de Mann-Whitney. Si la comparación, se realizaba entre más de dos grupos, se aplicaba el análisis de la varianza con la F de Snedecor, y si éste era significativo se utilizaban pruebas o contrastes múltiples (Scheffe o Student-Newmann-Keuls). Si no cumplían las condiciones de aplicación, se empleaba la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

La comparación entre los porcentajes se realizó mediante el test de Chi-cuadrado.

El nivel de significación se estableció en 0,05.

Teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra, cuando el nivel de significación no se alcanzó con la prueba adecuada y la diferencia podía ser clínicamente valorable, se calculó la potencia de la prueba modificándose ésta y la diferencia a valorar.

## RESULTADOS

En las tablas siguientes (Tablas 3-5), se muestran los valores obtenidos en los 22 perros, las medias de las variables de cada grupo y de los tres grupos juntos, en cada uno de los cinco tiempos programados para la extracción y determinación de los parámetros metabólicos y hemodinámicos más relevantes.

Debido al tamaño de la muestra y a la alta variabilidad de los resultados, se muestra esta evolución en forma de "gráfico de caja" ("boxplot")

Aplicando el análisis de la varianza para datos independientes, se demostró la *hipótesis de comparabilidad* entre los tres grupos (A, B y C) en situación basal y tras inducción del SS experimental, en todas las variables excepto: Situación basal: bicarbonato y el pH entre el grupo C y los grupos A-B. Situación de SS experimental: bicarbonato entre el grupo C y los grupos A-B; Leucocitos entre el grupo A y los grupos B-C. Por lo que dichos datos no se expresan en las Tablas.

Tabla 1

	Hembras	Machos
Grupo A	3 (42,9%)	4 (57,1%)
Grupo B	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Grupo C	3 (42,9%)	4 (57,1%)
Total	9 (40,9%)	13 (59,1%)

Tabla 2: Leucocitos y Plaquetas .

	Le t=0	Le t=30	Le t=60	Le t=90	Le t=120	Pq**T=0	Pq**T=30	Pq**t=60	Pq**t=90	Pq**t=120
A1	9100	2000	2100	1500		180	23	25	50	
A2	3100	2200	1900	2100	2100	220	91	58	47	61
A3	10700	3100	3400	3500	3200	427	39	71	96	131
A4	4200	2700	2500	3100	4300	32	7	11	29	39
A5	19800	4500	3200	5400	4700	459	64	85	114	102
A6	7600	4000	3900	6000	6600	418	29	59		152
A7	7800	7600	4600	4200		111	16	21	35	
MedA	8900,00	3728,57*	3085,71	3685,71	4180,00	263,86	38,43	47,14	67,29	97,00
B1	6900	1400	2300	5600	5500	202	23	10	68	82
B2	2500	700	1000	1600	1000	114	33	37	87	106
B3	6500	1500	1100	1700	1400	253	12	40	47	101
B4	3900	1600	4000	3500	3600	135	120	168	185	176
B5	11700	2800	3000	4200	3900	9			11	14
B6	7000	2400	2700	2500	3500	186	28	45	36	62
B7	7400	2100	2100	2500	3100	283	30	39	70	77
B8	14000	3600	2900			100	18	16		
Med B	7487,50	2012,50*	2387,50	3085,71	3142,86	160,25	33,00	50,71	72,00	88,29
C1	6000	2699	3400	2800	2600	199	3	10	108	130
C2	6000	2100	1700	1900	2200	146	27	65	72	97
C3	4500	2400	2000	1400	1400	242	44	64	16	33
C4	3400	1000	800	1100	1200	174	34	67	88	76
C5	7400	2600	3400	2900		157	29	90	70	
C6	2700	2700	4300	4200	4100		37	90	113	115
C7		1200	2400	3100	2700		17	54	73	72
MedC	5000,00	2085,71*	2571,43	2485,71	2366,67	186,17	25,29	56,57	82,14	87,17
Med Total	7129,17	2608,93	2668,18	3085,71	3172,22	203,43	32,24	51,48	73,81	90,33

A: grupo A. B: grupo B. C: grupo C.

Med A: media del grupo A. Med B: media del grupo B. Med C: media del grupo C. Media Total: media de los tres grupos.

Números arábigos: número de perro en cada grupo en el orden en que se realizó la experimentación.

t=0, t=30, t=60, t=90, t=120: cada uno de los momentos programados para la determinación de los parámetros hemodinámicos y metabólicos.

Le: leucocitos. Pq\*\*: N° de Plaquetas x 10<sup>3</sup>.

\*: Variable no comparable ( $p < 0,05$ ), entre los tres grupos en situación de shock séptico experimental.

- Leucocitos: presentan diferencias significativas entre el grupo A y los grupos B y C. Resto de las siglas igual que la Tabla 2.

Tabla 3: pH arterial y Bicarbonato.

	pH t=0	pH t=30	pH t=60	pH t=90	pH t=120	B t=0	B t=30	B t=60	B t=90	B t=120
A1	7,40	7,34	7,29	7,26	7,24	23,5	22,0	20,4	20,6	19,9
A2	7,31	7,22	7,20	7,17	7,16	20,3	17,8	17,6	16,5	16,4
A3	7,26	7,14	7,13	7,06	7,05	22,8	20,0	17,2	18,6	17,9
A4	7,36	7,14	7,07	7,02	6,97	20,4	17,7	15,5	14,7	14,3
A5	7,34	7,05	6,97	6,96	7,09	21,0	17,6	12,2	12,1	12,9
A6	7,35	7,16	7,08	7,07	7,02	23,3	17,2	19,7	19,9	15,3
A7	7,33	7,22	7,19	7,08		22,1	20,6	19,6	21,9	
Med A	7,34*	7,18	7,13	7,09	7,09	21,91*	18,99*	17,46	17,76	16,12
B1	7,35	7,24	7,17	7,09	7,07	18,5	16,2	16,3	16,0	15,4
B2	7,34	7,28	7,19	7,19	7,13	22,2	19,6	20,0	17,4	17,8
B3	7,39	7,28	7,15	7,11	7,09	21,1	17,9	17,1	18,0	16,4
B4	7,31	7,20	7,18	7,11	7,01	19,7	17,2	18,1	15,5	14,2
B5	7,31	7,15	7,04	6,98	6,91	21,7	16,2	15,3	12,8	11,0
B6	7,28	7,16	7,06	7,00	7,00	21,5	17,8	20,2	18,8	18,7
B7	7,29	7,19	7,15	7,08	7,09	24,1	20,3	20,7	20,0	20,2
B8	7,34	7,24	7,17	7,17	7,14	21,8	16,7	19,1	17,9	17,6
Med B	7,33*	7,22	7,14	7,09	7,06	21,33*	17,74*	18,35	17,05	16,41
C1	7,37	7,30	7,17	7,12	7,09	17,5	15,6	13,6	13,1	11,6
C2	7,13	7,12	7,10	7,06	7,01	13,3	16,2	16,6	16,5	16,6
C3	7,27	7,19	7,13	7,10	7,05	17,4	17,5	16,0	16,1	15,6
C4	7,20	7,08	7,10	7,06	7,03	6	13,4	16,0	16,5	16,1
C5	7,28	7,09	6,93	6,80		16,8	13,7	11,9	9,2	
C6	7,25	7,13	7,07	7,07	7,04	14,3	15,2	15,5	16,7	16,2
C7	7,24	6,98	6,93	6,93	6,88	21,5	16,1	15,9	14,9	13,1
Med C	7,24*	7,13	7,06	7,02	7,00	16,91*	15,39*	15,09	14,71	14,87
Med Total	7,25	7,13	7,11	7,07	7,05	20,05	17,37	17,03	16,53	15,80

\*: Variable no comparable ( $p < 0,05$ ), entre los tres grupos en situación basal y/o en shock séptico experimental.

B: presenta diferencias significativas entre el grupo C y los grupos A y B.

pH: presenta diferencias significativas entre el grupo C y los grupos A y B.

Resto de las siglas igual que la Tabla 2.



Tabla 4: TAS y TAD.

	TAS t=0	TAS t=30	TAS t=60	TAS t=90	TAS t=120	TAD t=0	TAD t=30	TAD t=60	TAD t=90	TAD t=120
A1	133	122	95	93	79	82	73	52	56	46
A2	162	150	100	95	90	85	85	60	56	50
A3	150	130	127	100	88	100	85	86	60	55
A4	142	116	116	64	52	86	61	70	33	33
A5	148	132	125	72	44	90	63	52	30	21
A6	145	112	97	84	84	71	71	45	44	39
A7	142	138	120	106		83	80	68	43	
Med A	146,00	128,57	111,43	87,71	72,83	85,29	74,00	61,86	46,00	39,00
B1	100	95	90	75	68	62	60	50	48	38
B2	140	132	128	105	100	100	103	80	72	63
B3	140	86	110	88	90	87	57	59	52	58
B4	158	120	105	100	100	87	76	66	60	62
B5	128	108	80	62	72	76	65	42	40	40
B6	150	90	121	94	87	90	68	80	70	68
B7	165	100	169	152	123	95	58	110	100	72
B8	152	100	140	123	120	82	73	71	70	76
Med B	141,63	103,88	117,88	99,88	95,00	84,88	70,00	69,75	64,00	59,63
C1	168	160	150	110	150	120	117	68	60	84
C2	120	103	106	100	117	83	71	72	55	64
C3	150	160	207	182	170	80	61	51	59	72
C4	128	112	86	95	100	86	80	52	60	62
C5	98	97	102	70		62	60	60	40	
C6	133	50	47	60	48	81	35	30	38	35
C7	110	81	50	102	82	60	47	28	68	39
MedC	123,86	99,86	91,42	91,71	104,50	81,71	67,29	51,57	54,29	59,33
Med Total	136,88	110,77	107,41	93,41	91,20	83,96	70,43	61,45	55,18	53,35

Siglas igual que la Tabla 2.

Tabla 5: Frecuencia cardiaca , Glucosa, peso y superficie corporal:

	Fr t=0	Fr t=30	Fr t=60	Fr t=90	Fr t=120	G t=0	G t=30	G t=60	G t=90	G t=120	Peso	Superficie Corporal
A1	122	100	93	101	99						28,0	1,12
A2	148	154	166	160	147	237	334	381	424	393	28,2	1,13
A3	120	155	130	143	150	173	184	189	204	232	5,3	0,37
A4	116	110	102	83	94	183	215	156	335	432	18,2	0,85
A5	108	115	112	104	76	168	289	325	430	372	22,0	0,95
A6	104	113	140	140	137	177	283	266	354	388	19,2	0,87
A7	109	99	125	160		417	499	560	701		23,6	1,00
Med A	118,14	120,86	124,00	127,29	117,17	225,83	300,67	329,50	408,00	363,40	20,64	0,92
B1	90	94	92	160	161						28,6	1,09
B2	102	115	146	163	170						17,8	0,83
B3	91	109	156	159	152	242	274	365	462	548	29,6	1,16
B4	115	140	160	167	180	271	240	181	350	45	19,3	0,88
B5	105	112	165	185	178	232	302	414	550	595	20,8	0,92
B6	106	135	160	165	165	173	215	321	326	324	21,0	0,92
B7	138	140	146	176	171	117	183	219	230	288	11,7	0,63
B8	116	124	148	154	155	105	146	161	184	192	17,5	0,82
Med B	107,88	121,13	147,88	166,13	166,50	190,00	226,67	276,83	350,33	398,67	20,79	0,91
C1	97	97	127	126	125	248	257	400	464	569	43,0	1,49
C2	117	133	160	185	170	317	387	453	506	520	17,0	0,81
C3	150	160	207	182	170	240	292	357	357	426	18,0	0,83
C4	120	145	162	190	85	121	155	245	285	308	16,5	0,79
C5	110	122	165	170		225	273	418	526		18,2	0,84
C6	100	149	183	198	202	166	162	244	306	290	24,2	1,02
C7	105	98	101	134	131	355	302	379	530	555	13,2	0,68
Med C	114,14	129,14	157,86	169,29	163,83	238,86	261,14	356,57	424,86	444,67	21,44	0,92
Med Total	113,39	123,71	143,45	154,77	150,90	218,23	262,83	322,84	396,00	404,53	20,96	0,91

Fr: Frecuencia cardiaca. G: Glucosa. Resto de las siglas igual que la Tabla 2.

Los cambios obtenidos tras la inducción del shock séptico experimental fueron los siguientes (Tabla 2-5 y Figuras 1-2):

- o Aumento estadísticamente significativo de: frecuencia cardiaca, hemoglobina y glucemia.
- o Descenso estadísticamente significativo de: TAS, TAD, pH, bicarbonato, leucocitos y plaquetas.

SE ESTUDIÓ:

- o 1/ Evolución intragrupo de las medias de las variables desde el momento "t = 30" hasta la última fase del shock séptico experimental ("t = 120").
- o 2/ Diferenciación intergrupo de las variables (según el distinto tratamiento aplicado), mediante comparación de las medias entre los tres grupos aplicando el análisis de la varianza y entre dos grupos independientes (A-B, A-C, B-C) mediante la "t" de Student.

Con la finalidad de diferenciar si la imposibilidad de demostrar diferencia estadística significativa en la comparación intergrupo, se debía a que realmente no existía esa asociación en la población estudiada o porque aunque existiera dicha asociación no se evidenciaba porque la muestra estudiada constara de un número insuficiente de sujetos, se calculó la potencia estadística de las variables que presentaban una diferencia clínica valorable o relevante (considerada como una variación > del 20% del valor medio basal) intergrupo.

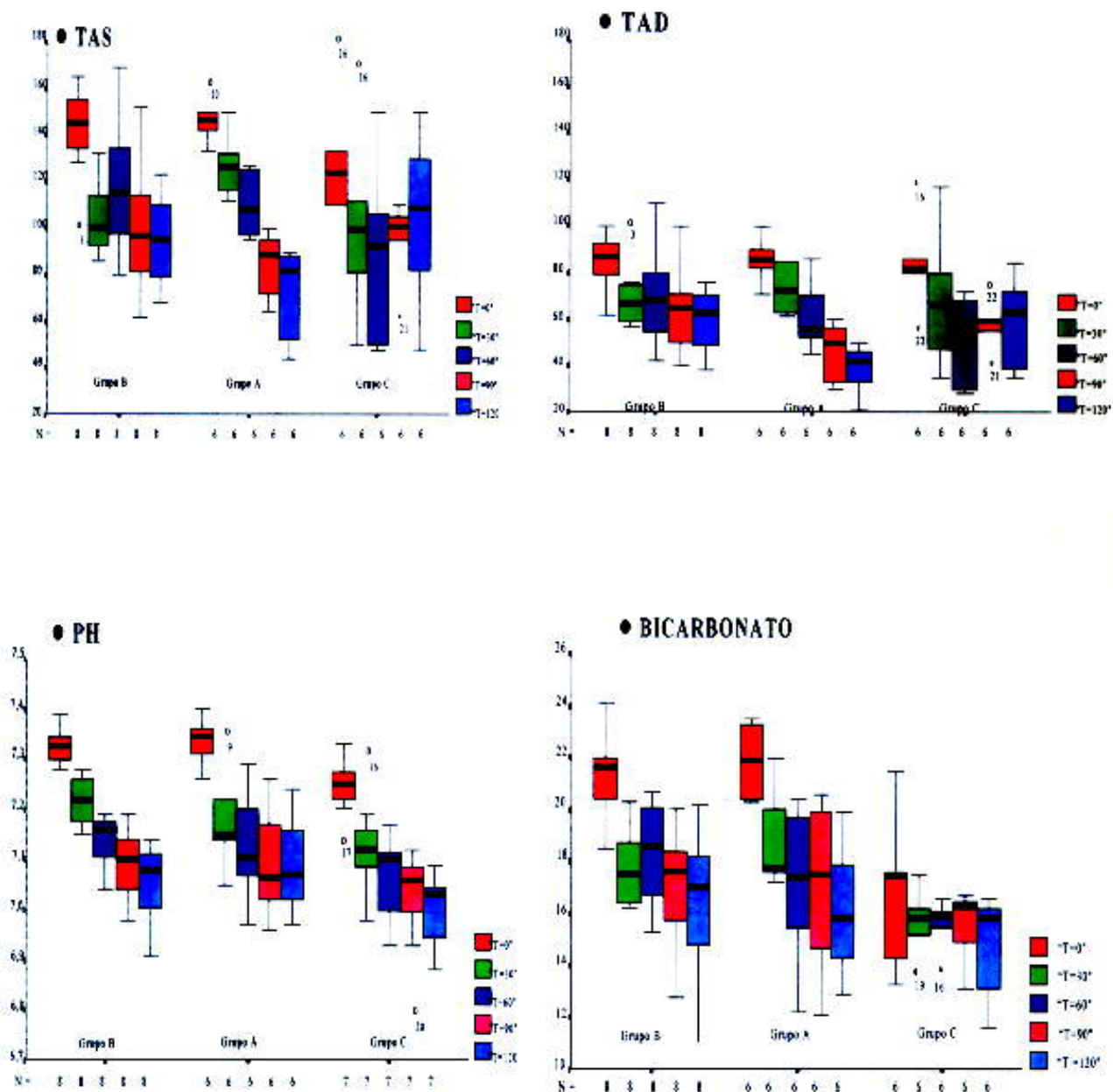
Si la potencia estadística era alta (> 80%), significaba que existían mínimas posibilidades de que existiera diferencia significativa. Si la potencia estadística era baja (< 80%), se reconocía que se había obtenido una información insuficiente, por lo que no habiendo encontrado una asociación estadística, tampoco permitiera descartarla. Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 6).

Tabla 6.- Potencia estadística de las variables con diferencia clínicamente relevante entre los grupos A-B-C, en los distintos momentos estudiados.

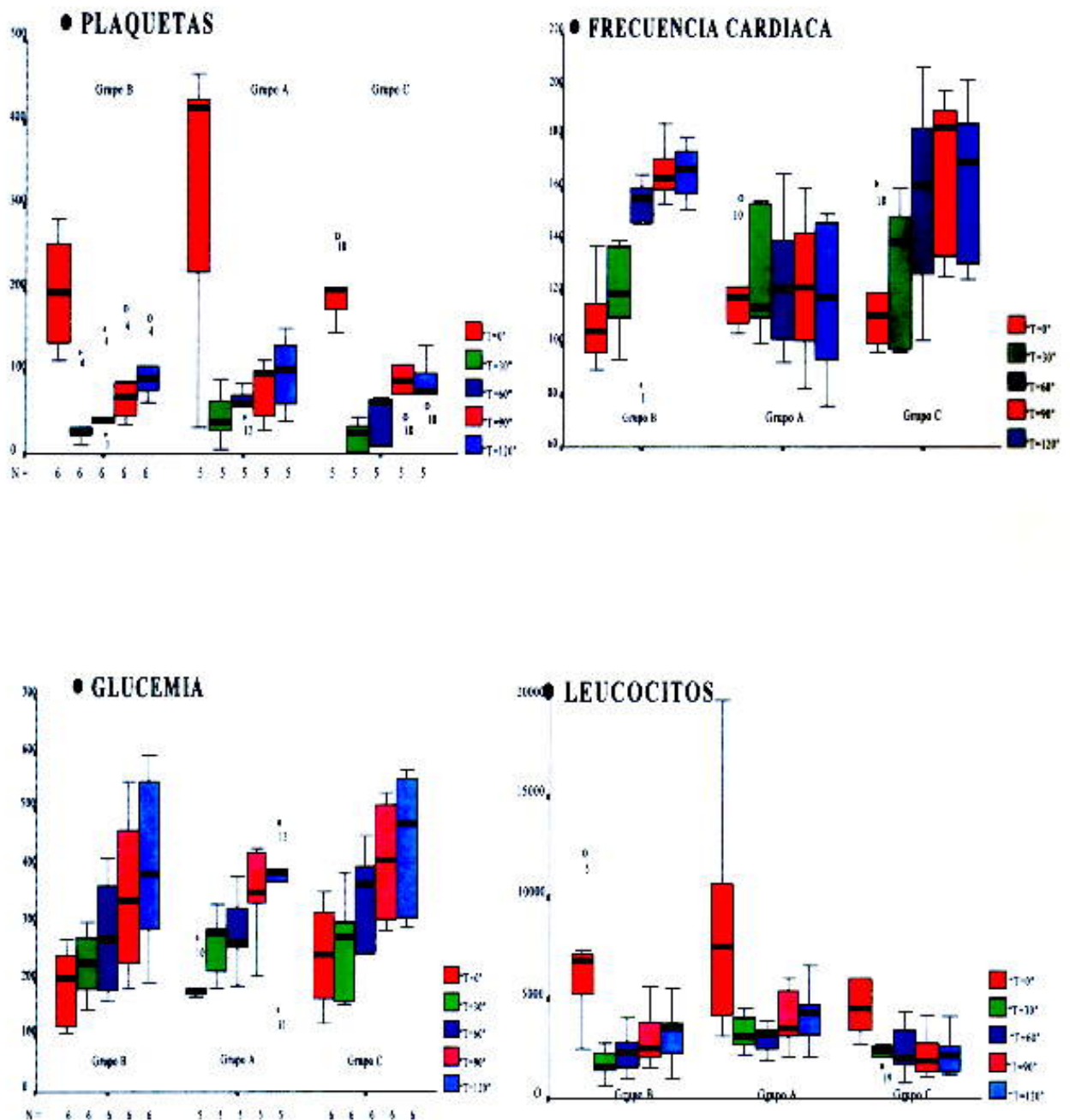
Potencia < 80%	Potencia > 80%
Fr (t=60)(entre grupos A y B-C) 59,5%	G (t=60) (entre grupos B y A-C) 91,6% G (t=90) (entre grupos B y A-C) 93,3% G (t=120) (entre grupos C y A-B) 85,5%
TAS (t=120) (entre grupos A y C) 73,6%	
TAD (t=60) (entre grupos B y C) 61,4% TAD (t=90) (entre grupos A y B) 75,8%	
Le (t=120) (entre grupo A y C) 73,6%	

Fr: Frecuencia cardiaca. G: Glucosa. Le: Leucocitos. Lm: Acido láctico muscular.  
Lv: Acido láctico venoso. Mezcla: Mezcla pulmonar. Reserva: Reserva venosa de O<sub>2</sub>.

FIGURA 1:



**FIGURA 2:**



**1.- GLUCEMIA: (Tabla 5 y Fig. 1)**

■ **Evolución intragrupo:**

Aumento cronológico progresivo de la glucemia en todos los grupos [excepto en el grupo A en "t = 120", que presentó descenso clínicamente relevante o valorable (variación > 20% de la media global de la variable estudiada en situación basal y que se consideró como valor normal)], generalmente con diferencias clínicamente valorables [excepto en el grupo A en "t = 60" y en el grupo C en "t = 120" que presentaron diferencias no relevantes (< 20% de variación respecto a los valores considerados como normales)]. Esta evolución de la glucemia en cada grupo, estableció la aparición de diferencias estadísticamente significativas entre alguno de los valores medios de glucemia obtenidos entre "t = 30" y "t = 120", en los tres grupos.

■ **Evolución intergrupo:**

En "t = 60", "t = 90" y "t = 120", existió hiperglucemia en los tres grupos, con diferencias clínicamente valorables (diferencias > 20% del valor considerado como normal) intergrupo, pero con potencia estadística alta; lo que significaba que, aceptando un riesgo de error beta reducido, podemos concluir que no existe en nuestro estudio asociación entre el valor de la glucemia y el tratamiento instaurado en cada grupo.

**2.- LEUCOCITOS: (Tabla 2 y Fig. 1)**

- **Evolución intragrupo:**

La leucopenia producida por el shock séptico se mantuvo sin cambios relevantes a lo largo del estudio. No obstante, en el grupo B, debido al aumento progresivo del número de leucocitos, se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre alguno de los valores medios de los leucocitos medidos durante la evolución del shock séptico experimental; hecho no evidenciado en los otros grupos.

- **- Evolución intergrupo:**

Como se demostró anteriormente, los leucocitos tras la inducción del shock séptico ("t = 30"), no reunieron condiciones de comparabilidad entre los tres grupos, ya que mostraban diferencias significativas entre el grupo A y los grupos B y C. No obstante en "t = 120", se establecieron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos A y C, con potencia estadística baja (Tabla 7) (lo que podía significar, si los grupos hubieran sido comparables, que aunque existiera asociación estadística entre el tratamiento instaurado y los leucocitos, la magnitud observada en el estudio no difería significativamente de la hipótesis nula, lo cual estaba en posible relación con una muestra insuficiente).

**3.- PLAQUETAS: (Tabla 2 y Fig. 1)**

- **Evolución intragrupo:**

Una vez desarrollada la plaquetopenia tras la inducción del estímulo séptico, se observó discreto aumento progresivo similar en los tres grupos. Esto originó la aparición de diferencias estadísticamente significativas entre alguna de las medias del recuento plaquetar, medidas en alguno de los momentos de la evolución del shock séptico experimental, en los tres grupos.

- **Evolución intergrupo:**

Una vez desarrollada la plaquetopenia, por la inducción del shock séptico experimental, se observó elevación progresiva en las fases posteriores, con escasa variación en el comportamiento (sin diferencias clínicamente valorables ni estadísticamente significativas) de las plaquetas intergrupo.

**4.- BICARBONATO: (Tabla 3 y Fig. 1)**

- **Evolución intragrupo:**

Se pudo apreciar tendencia al descenso progresivo del bicarbonato en los tres grupos (excepto en "t = 90" en el grupo A, en "t = 60" en el grupo B y en "t = 120" en el grupo C) en relación a la progresión del shock séptico. Este descenso fue más evidente en los grupos A y B, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre algunos de los valores medios de bicarbonato obtenidos en algún momento de la evolución del periodo estudiado en este apartado, en los grupos A y B.

- **Evolución intergrupo:**

Debido a que el Bicarbonato no reunía criterios de comparabilidad intergrupo ni en situación basal ni tras la inducción del SS, no se analizaron sus resultados.

**5.- pH: (Tabla 3 y Fig. 2)**

- **Evolución intragrupo:**

Se observó un discreto descenso, progresivo, cronológico del pH en todos los grupos, estableciéndose en los tres grupos diferencias estadísticamente significativas, entre algunos de los valores medios de pH medidos en el tiempo de evolución del shock séptico experimental.

- **Evolución intergrupo:**

Aunque el pH no cumplía criterios de comparabilidad en situación basal, por la acidosis del grupo C respecto a los otros dos grupos, si los cumplía a partir de la inducción del shock séptico. No obstante, no se evidenciaron diferencias clínicamente valorables ni estadísticamente significativas entre los tres grupos.

**6-7.- TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA (TAS Y TAD): (Tabla 4 y Fig. 1)**

- **Evolución intragrupo:**

El comportamiento de la tensión arterial fue diferente según el grupo correspondiente:

- **- Grupo A (Control):** se observó disminución progresiva de la TAS y de la TAD, desde la infusión del estímulo séptico hasta la última fase del estudio, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre alguna de las medias de la TAS y TAD medida en algún momento de la evolución desde "t = 30" hasta "t = 120".
- **Grupo B (DPDB):**
  - **TAS:** aumentó con la introducción del tratamiento con dopamina-dobutamina ("t = 60") y con la asociación de noradrenalina a la dopamina-dobutamina ("t = 90" y "t = 120") se consiguió detener la caída de la tensión observada en el grupo control. Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre alguna de las medias de la TAS medida en algún momento de la evolución del shock séptico experimental.
  - **TAD:** aunque no se observó la caída de la TAD evidenciada en el grupo control; no se observaron diferencias estadísticamente significativas intragrupo entre ninguna de las medidas de TAD obtenidas entre algún momento del periodo estudiado.

- Grupo C (DOPEX): se observó tendencia a la disminución de la TAS y de la TAD con el inicio del tratamiento con dopexamina ("t = 60"), mientras que con la asociación de noradrenalina a la dopexamina ("t = 90" y "t = 120") se demostró tendencia hacia el aumento progresivo de ambos parámetros. No se observaron diferencias estadísticamente significativas intragrupo entre ninguna medida de TAS ni TAD realizada en el periodo transcurrido desde "t = 30" hasta "t = 120".
- Evolución intergrupo:

Se evidenció aumento de la TAD en "t = 120", en los grupos tratados con aminas, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas en esta fase, entre los grupos B-C y el grupo A. Asimismo se observó distinto comportamiento de los valores tensionales entre diversos grupos y en las diferentes fases, de esta forma se constataron diferencias con relevancia clínica y potencia estadística baja entre los siguientes grupos:

- TAD: en el momento "t = 60" entre los grupos B y C y en el momento "t = 90" entre los grupos B y A.
- TAS: en el momento "t = 120" entre los grupos C y A.
- En el resto de las comparaciones intergrupo, no se establecieron diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas.

#### 8.- FRECUENCIA CARDIACA: (Tabla 5 y Fig. 1):

- Evolución intragrupo:  
Tras la infusión del estímulo séptico, se evidenció aumento progresivo de la frecuencia cardiaca (excepto en "t = 120" del grupo A y C), estableciéndose en los tres grupos diferencias estadísticamente significativas entre alguna media de frecuencia cardiaca medida entre "t = 30" y "t = 120".
- Evolución intergrupo:  
Se observó mayor taquicardia en los grupos que recibieron tratamiento con aminas; en este contexto se establecieron diferencias clínicamente relevantes y con potencia estadística baja en el momento "t = 60" y diferencias estadísticamente significativas tras la introducción del tratamiento con noradrenalina ("t = 90" y "t = 120"), entre el grupo control y los grupos B-C.

## DISCUSION

### 1.- GLUCEMIA:

El aumento de la glucemia tras la inducción del SS experimental y el posterior aumento cronológico en los tres grupos, pudo explicarse por la estimulación adrenérgica del estímulo séptico que acelera la glucogenolisis<sup>28</sup>.

En este trabajo, no se evidenciaron variaciones significativas entre los tres grupos y, a pesar de que existió mayor hiperglucemia en el grupo C, las diferencias clínicamente valorables (diferencia > 20% del valor medio obtenido en situación basal, el cual se consideró como el valor normal) observadas intergrupo, en "t = 60", "t = 90" y "t = 120", presentaron una potencia estadística alta; lo que significaba que, aceptando un riesgo de error beta reducido, podíamos concluir que no existía en nuestro estudio asociación entre el aumento de la glucemia y el tratamiento instaurado en cada grupo.

Por lo tanto no se evidenció un comportamiento diferente de la glucemia en relación a la administración o no de alguna de las asociaciones de aminas (como es sabido, el cambio en la concentración de glucosa plasmática secundario a la acción beta-2 adrenérgica, se evidencia sobre todo con la infusión de adrenalina, isoproterenol, dopamina, terbutalina y salbutamol; la dopexamina a partir de dosis > 3 mcg/kg /min, también produce hiperglucemia), por lo que la hiperglucemia aparecida en nuestro estudio se deberá relacionar con la estimulación adrenérgica del estímulo séptico administrado y no con el tratamiento con las diversas aminas.

### 2.- LEUCOCITOS:

En investigación animal, se ha comprobado que la inyección de la endotoxina, produce un cuadro que puede incluir neutropenia, junto con otros síntomas que simulan el shock séptico. En nuestra investigación experimental, también se indujo leucopenia con el estímulo séptico, que se mantuvo a lo largo del estudio. Como se demostró anteriormente, los leucocitos tras la inducción del shock séptico, no reunieron las condiciones de comparabilidad entre los tres grupos (ya que mostraban diferencias significativas entre el grupo A y los grupos B y C en "t = 30"), por lo que no se obtuvieron conclusiones de la comparación intergrupo.

Asimismo, está descrito que el tratamiento con diversas aminas puede alterar cuantitativa y cualitativamente los leucocitos, suceso que no hemos evidenciado en nuestro trabajo.

### 3.-PLAQUETAS:

Se ha descrito que el shock séptico puede inducir plaquetopenia, hecho que observamos de forma muy evidente en nuestro estudio. Una vez desarrollada la plaquetopenia, por la inducción del shock séptico experimental, se constató una elevación progresiva en las fases posteriores. A pesar de que se conoce que algunos fármacos inotrópicos pueden influir en determinadas características hematológicas como la función plaquetar (por ejemplo la noradrenalina puede promover la agregación plaquetar y otros fármacos beta-adrenérgicos, pueden desarrollar una leve trombocitopenia), estas acciones no se evidenciaron en este trabajo, obteniéndose escasa variación en el número de plaquetas (sin diferencias clínicas relevantes ni estadísticamente significativas) intergrupo.

### 4.- BICARBONATO:

La acidosis metabólica con descenso del bicarbonato, debida al metabolismo anaerobio por la mala distribución de la perfusión de los tejidos ocurrida en el shock séptico, también fue objetivada en nuestra investigación experimental. Estudiando los resultados obtenidos, se pudo apreciar una tendencia cronológica al descenso del bicarbonato en todos los grupos (excepto en "t = 90" en el grupo A, en "t = 60" en el grupo B y en "t = 120" en el grupo C). Sin embargo, como se demostró anteriormente, el bicarbonato era una variable que no cumplía criterios de comparabilidad intergrupo ni en situación basal ni tras la inducción del shock séptico, por lo que no se

podieron obtener más conclusiones en este apartado. Esta característica de no comparabilidad es probable que se encontrara en relación con el posible sesgo producido por las colas de distribución que se situaban muy alejadas (longitud de las patillas del gráfico) y por la presencia de un valor "anómalo o alejado" en el perro 19.

#### 5.- pH:

Se observó un discreto descenso progresivo cronológico del pH en todos los grupos, estableciéndose en los tres grupos diferencias estadísticamente significativas entre algunos de los valores medios de pH medidos en el tiempo de evolución del shock séptico experimental.

El motivo de la acidosis metabólica del shock séptico y por lo tanto también del descenso del pH observado en nuestro estudio tras la infusión del estímulo séptico, se debe al metabolismo anaerobio resultante de la mala distribución de la perfusión de los tejidos que produce acidosis intracelular y extracelular. Aunque el pH no cumplía criterios de comparabilidad intergrupo en situación basal por la acidosis del grupo C, en probable relación con el sesgo producido por el valor anómalo del perro 17, respecto a los otros dos grupos, si los cumplía a partir de la inducción del shock séptico. Se observó un descenso progresivo cronológico del pH en los tres grupos, sin evidenciarse diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Esta acidosis metabólica progresiva, que no fue corregida médicamente ni compensada con hiperventilación en la investigación experimental, pudo haber influido en la magnitud del efecto de las diversas aminas empleadas.

#### 6 - 7.-TAS y TAD:

La sepsis puede complicarse con hipotensión y shock (shock séptico) y la muerte suele suceder debido a hipotensión refractaria o a SFMO. El mecanismo de esta hipotensión, se debe a los cambios de la función cardiovascular<sup>1,2,19</sup>. Por lo tanto, el modelo experimental de shock séptico ha de reproducir los cambios encontrados en pacientes con esta condición. Ya en el año 1956, se comunicó que la administración intravenosa de endotoxina en perros inducía hipotensión secundaria a una disminución del volumen minuto. De forma similar a éstos y otros estudios, todos los grupos de nuestra investigación experimental, presentaron caída importante de la tensión arterial (con diferencia estadística significativa respecto a la situación basal) tras la infusión del shock séptico. Posteriormente, la evolución fue diferente en relación al tratamiento instaurado en cada grupo:

- Grupo A (Control). Se observó disminución progresiva de la TAS y de la TAD, desde la inducción del estímulo séptico hasta la última fase del estudio, en relación con el efecto vasodilatador y depresor cardiaco de los radicales liberados en el shock séptico.

- Grupo B (DPDB). Se evidenció tendencia a frenar la caída de la TAS observada en el grupo control. Sin embargo la evolución de dicha variable, no estableció diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas respecto a los otros dos grupos; este comportamiento tal vez pueda explicarse porque el efecto alfa-adrenérgico que posee la dopamina a la dosis empleada fue compensado por el efecto vasodilatador beta-adrenérgico de la dobutamina, porque la acción alfa-adrenérgica de la noradrenalina<sup>6,25,26</sup> estuviera también compensada por la dobutamina y además la acción de la noradrenalina estuviera interferida por la acidosis metabólica presente y por la disminución de la estimulación beta-adrenérgica del AMPc propia del shock séptico, lo que se asoció con una disminución de la capacidad de respuesta miocárdica y vascular a las catecolaminas.

Respecto a la TAD, también se observó tendencia a frenar la caída de la TAD evidenciada en el grupo control. En esta variable, en "t = 60", debido a los efectos explicados de la dopamina-dobutamina añadido al efecto depresor del IRVS (secundario a la acción agonista beta-2) de la dopexamina, si se pudo apreciar un aumento con relevancia clínica y potencia estadística baja de la TAD en el grupo B respecto al C (lo que no descartaba la posibilidad de que debido al pequeño tamaño de la muestra no se hubieran objetivado diferencias estadísticamente significativas). En "t = 90" y en "t = 120" también se evidenció mayor TAD en el grupo B que en el A, estableciéndose diferencias con relevancia clínica y potencia estadística baja entre estos dos grupos en "t = 90", alcanzando esta diferencia en "t = 120" significación estadística.

Al igual que lo comentado en la TAS, en las dos últimas fases del shock séptico experimental, el efecto de las aminas pudo haber estado interferido por la acidosis metabólica presente y por la disminución de la estimulación beta-adrenérgica propia del shock séptico<sup>19,26,27</sup>, hechos que tal vez impidieran una mayor diferenciación entre los grupos tratados con aminas y el grupo control.

- Grupo C (DOPEX). A diferencia del grupo B, en "t = 60", debido a que la dopexamina (por su efecto agonista beta-2 y ningún efecto sobre los receptores alfa) tiene efecto depresor del IRVS, se pudo apreciar una tendencia al descenso de la TAS respecto a los otros dos grupos (aunque sin evidenciarse diferencias clínicamente valorables ni estadísticamente significativas intergrupo) y un descenso de la TAD, que se constató con el establecimiento de diferencias con relevancia clínica y potencia estadística baja (lo que no descartaba que no se hubieran objetivado diferencias intergrupo estadísticamente significativas por el pequeño tamaño de la muestra), entre el grupo C y el B. Con la asociación de noradrenalina a 0,5 mcg/kg/min a la dopexamina (a pesar de la acidosis ya presente y la disminución de la estimulación beta-adrenérgica presente en el shock séptico), secundario a la acción alfa-adrenérgica de la noradrenalina<sup>18</sup>, se produjo una tendencia al aumento de la TAS y TAD respecto al grupo control, aunque sin objetivarse diferencias clínicamente valorables.

Con la asociación de noradrenalina a 1 mcg/kg/min, se evidenció aumento en la TAD, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre el comportamiento de dicha variable en los grupos B-C y en el grupo A; también se pudo observar un aumento de la TAS, que se demostró con la aparición de diferencias con relevancia clínica y potencia estadística baja, en el momento "t = 120", entre el grupo C y el A.

#### 8.- FRECUENCIA CARDIACA:

En nuestro trabajo, tras la inducción del shock séptico experimental también se evidenció aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardiaca, que se mantuvo a lo largo del resto de las fases del estudio (excepto en "t = 120" del grupo A y C). La taquicardia fue mayor en los grupos que recibieron tratamiento con aminas, lo que se constató con la aparición de diferencias estadísticamente significativas tras la introducción del tratamiento con noradrenalina ("t = 90" y "t = 120") entre la frecuencia cardiaca evidenciada en los grupos B-C y la medida en el grupo control; asimismo se objetivó un aumento clínicamente relevante (diferencia > del 20% del valor considerado como normal) y con potencia estadística baja en el momento "t = 60" entre el valor de dicha variable en los grupos B-C y el grupo A, lo que significa que, aunque si pudo existir asociación estadística entre el tratamiento con dopamina-dobutamina o dopexamina y el aumento de la frecuencia cardiaca, no se demostró en este estudio en posible relación con una muestra insuficiente.

En el grupo B, en la fase "t = 60", a pesar de que la dobutamina ejerce un efecto moderado cronotrópico (ya que aunque el receptor adrenérgico cardiaco predominante es el beta-1, existe un receptor alfa-1 cardiaco que estimula la contractilidad sin alterar la frecuencia<sup>24</sup>) que no justifica el posible aumento de la frecuencia cardiaca, su asociación en esta fase con la dopamina (con su conocido efecto cronotrópico), si la puede justificar. De igual forma, se sabe que la dopexamina posee escaso efecto taquicárdico "per se", sin embargo la frecuencia cardiaca puede aumentar por el efecto reflejo secundario a la vasodilatación, lo cual puede explicar un aumento de dicha variable en el grupo de perros tratados con dopexamina. Asimismo, está descrito que la noradrenalina (debido a su acción vasoconstrictora) provoca una actividad vagal refleja que neutraliza en parte la taquicardia derivada de la estimulación simpática y puede no justificar por si misma la taquicardia.

Sin embargo, el moderado efecto taquicardizante de todas estas aminas se suman en las fases "t = 90" y "t = 120", influyendo en esta variable y produciendo más taquicardia que en el grupo control. Este efecto taquicardizante de las aminas, se debe a que se produce aceleración de la despolarización espontánea de las células sinoatriales, aceleración de la despolarización diastólica, facilitación de la activación de las células marcapasos latentes, así como acortamiento del período refractario de las células musculares auriculares y ventriculares, produciendo aumento de la velocidad de conducción.

En el grupo B, en la fase "t = 60", a pesar de que la dobutamina ejerce un efecto moderado cronotrópico (ya que aunque el receptor adrenérgico cardiaco predominante es el beta-1, existe un receptor alfa-1 cardiaco que estimula la contractilidad sin alterar la frecuencia) que no justifica el posible aumento de la frecuencia cardiaca, su asociación en esta fase con la dopamina (con su conocido efecto cronotrópico), si la puede justificar. De igual forma, se sabe que la dopexamina posee escaso efecto taquicárdico "per se", sin embargo la frecuencia cardiaca puede aumentar por el efecto reflejo secundario a la vasodilatación, lo cual puede explicar un aumento de dicha variable en el grupo de perros tratados con dopexamina.

Asimismo, está descrito que la noradrenalina (debido a su acción vasoconstrictora) provoca una actividad vagal refleja que neutraliza en parte la taquicardia derivada de la estimulación simpática y puede no justificar por si misma la taquicardia. Sin embargo, el moderado efecto taquicardizante de todas estas aminas se suman en las fases "t = 90" y "t = 120", influyendo en esta variable y produciendo más taquicardia que en el grupo control.

## CONCLUSIONES

A partir de la investigación experimental expuesta, basada en la infusión de un estímulo séptico en animales de experimentación y administración posterior de diversas aminas, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- El estímulo séptico experimental provocó, a lo 30 minutos de su administración, una situación compatible con shock séptico caracterizado por:
  - Aumento estadísticamente significativo de: frecuencia cardiaca y glucemia.
  - Descenso estadísticamente significativo de: TAS, TAD, pH, bicarbonato, leucocitos y plaquetas.
- 2.- El tratamiento con dopamina a 10 mcg/kg/min y dobutamina a 5 mcg/kg/min produjo:
  - Aumento clínicamente valorable con potencia estadística baja de: frecuencia cardiaca, respecto al grupo no tratado con aminas y de la TAD respecto al grupo tratado con dopexamina.
  - Variaciones poco importantes respecto a los otros dos grupos de: TAS, glucemia y plaquetas.
- 3.- La adición de noradrenalina a 0,5 mcg/kg/min al tratamiento previo con dopamina-dobutamina produjo:
  - Aumento estadísticamente significativo respecto al control de la frecuencia cardiaca.
  - Aumento clínicamente valorable con potencia estadística baja de la TAD respecto al grupo control.
  - Variaciones poco importantes respecto a los otros dos grupos de: TAS, glucemia y plaquetas.
- 4.- El tratamiento con noradrenalina a 1 mcg/kg/min, asociado a la terapia con dopamina-dobutamina produjo:
  - Aumento estadísticamente significativo de: frecuencia cardiaca y TAD, respecto al grupo control.
  - Variaciones poco importantes respecto a los otros dos grupos de: TAS, glucemia y plaquetas.
- 5.- El tratamiento con dopexamina a 12 mcg/kg/min produjo:
  - Aumento clínicamente valorable con potencia estadística baja de: frecuencia cardiaca, respecto al grupo no tratado con aminas.
  - Descenso clínicamente valorable con potencia estadística baja de la TAD respecto al grupo tratado con dopamina-dobutamina.
  - Variaciones poco importantes respecto a los otros dos grupos de: TAS, glucemia y plaquetas.
- 6.- La adición de noradrenalina a 0,5 mcg/kg/min al tratamiento previo con dopexamina produjo:
  - Aumento estadísticamente significativo respecto al grupo control de la frecuencia cardiaca.
  - Variaciones poco importantes respecto a los otros dos grupos de: TAS, TAD, glucemia y plaquetas.
- 7.- El tratamiento con noradrenalina a 1 mcg/kg/min, asociado a la terapia con dopexamina produjo:
  - Aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardiaca y TAD, respecto al grupo control.
  - Aumento clínicamente valorable con potencia estadística baja de TAS, respecto al grupo control.
  - Variaciones poco importantes respecto a los otros dos grupos de: glucemia y plaquetas.
- 8.- Las variables que presentaron cambios significativos en las últimas fases de la investigación experimental, secundarios a la progresión del shock séptico experimental y no a la diferente terapia recibida en cada grupo (ya que se comportaron de forma independiente al tratamiento administrado), fueron: glucosa y plaquetas.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Waisbrein BA. Bacteriemia due to gram-negative bacilli other than Salmonella. A clinical and therapeutic study. *Arc Intern Med* 1951;88:467-488.
- 2.- Weil MH, MacLean LD, Visscher MB, Spink WW. Studies on the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram negative micro-organisms. *J Clin Invest* 1956;35:1191-1198.
- 3.- Nishijima H, Weil MH, Shubin H. Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteriemia. *Medicine* 1973;52:287-294.



- 4.- Wilson RF, Thal AP, Kindling PH. Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg* 1965;91:121-129.
- 5.- D'Orio V, Fossion A, Ferir A, Juchmes J, Marcelle R, Limet R. *Arch Int Physiol Biochim* 1983;91(4):261-7.
- 6.-Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-1970.
- 7.- Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, Kaufman BS, Weil MH. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1987;15(1):26-8.
- 8.- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 1997;112:235-243.
- 9.- Dorinsky PM. The sepsis Syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 1996;17:175-353.
- 10.-Van Lambalgen AA, Bronsveld W, Van Den Bos GC, Thijs LG. Distribution of cardiac output, oxygen consumption and lactate production in canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1984;18:195-205.
- 11.- Cronenwett JL, Lindenauer SM. Direct measurement of arteriovenous anastomotic blood flow in the septic canine hindlimb. *Surgery* 1979;85:275-282.
- 12.- Archie JP. Anatomic Arterial-venous Shunting in Endotoxic and Septic Shock in Dogs. *Ann Surg* 1977;186:171-176.
- 13.- Hussain SNA, Rutledge F, Graham R, Magder S, Roussos C. Effects of norepinephrine and fluid administration on diaphragmatic O<sub>2</sub> consumption in septic shock. *J Appl Physiol* 1987;62:1368-1376.
- 14.- Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-644.
- 15.- Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533-541.
- 16.- Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J Clin Invest* 1985;76:1539-1553.
- 17.- Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 1989;95(5):1072-80.
- 18.- Miyano H, Shishido T, Kawada T, Miyashita H, Sato T, Sugimachi M. Acute effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  is minimal on mechanics but significant on energetics in blood-perfused canine left ventricles. *Crit Care Med* 1999;27(1):168-176.
- 19.- Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired betaadrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993; 21:31-39.
- 20.- Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-962.
- 21.- Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW. Fluid Loading Increases Oxygen Consumption in Septic Patients with Lactic Acidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:912-916.
- 22.- Cain SM, Curtis SE: Systemic and regional oxygen uptake and lactate flux in endotoxic dogs resuscitated with dextran and dopexamine or dextran alone. *Circ Shock* 1992;38:173-181.
- 23.- Colardyn FA, Vandebogaerde JF: Use of dopexamine hydrochloride in intensive care patients with low-output left ventricular heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:68C-72C.
- 24.- Mohsenifar A, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ. Relationship between O<sub>2</sub> delivery and O<sub>2</sub> consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983;84:267-271.
- 25.- Kreuzer F, Cain SM: Regulation of peripheral vasculature and tissue oxygenation in health and disease. *Crit Care Clin* 1985;1:453-470.
- 26.- Bakker J, and Vicent JL. Effects of norepinephrine and dobutamine on oxygen transport and consumption in a dog model of endotoxic shock. *Critical Care Medicine* 1993;18:1826-1831.
- 27.- Nordin A, Mäkisalo H, Mildh L, Höckerstedt K. Dopexamine improves liver oxygenation during crystalloid resuscitation from experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1997;25:663-668.
- 28.- Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988;64:2410-2419.

---

Comentario de Dr. Antonio Núñez Reiz. Especialista en Medicina Intensiva. Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid. España

El tratamiento del shock séptico sigue siendo hoy en día objeto de importante controversia a la hora de valorar el papel a jugar por los distintos fármacos que pueden utilizarse. La variabilidad interindividual y la ausencia de grandes series clínicas de pacientes homogéneos no permiten dilucidar cual es el régimen óptimo a utilizar.

El presente estudio experimental describe la respuesta de una serie de parámetros hemodinámicos y analíticos en perros sometidos a un shock séptico inducido por la administración de endotoxina de *Escherichia Coli*. En concreto, se compara un grupo control con dos grupos en los que se emplean regímenes distintos de tratamiento (en concreto dopamina más dobutamina y posteriormente noradrenalina más dobutamina, frente a dopexamina posteriormente complementada con noradrenalina).

El estudio pretende reducir en lo posible la variabilidad observada en investigaciones previas al reducir la población a una muestra lo más homogénea posible, eso sí, dentro del entorno experimental, con las limitaciones que esto supone para la práctica clínica.

Aunque el tamaño muestral del estudio no permite extraer conclusiones definitivas, si arroja cierta luz sobre aspectos interesantes del cuadro:

1) la evolución de algunos parámetros, como la glucemia y el pH, es bastante independiente del régimen terapéutico empleado. A pesar de la mejoría de alguno de los parámetros hemodinámicos, estos parámetros parecen seguir un devenir negativo independiente.

2) El régimen con dopamina y dobutamina y posteriormente con noradrenalina y dobutamina proporciona una menor disminución de los parámetros relacionados con las resistencias periféricas, que mejoran la evolución sin tratamiento con respecto a estos parámetros. La frecuencia cardiaca presenta la evolución esperable al tratarse de un tratamiento con catecolaminas.

Estudios de este tipo permiten explorar dentro de un entorno controlado distintos regímenes terapéuticos, y pueden ir añadiendo información relevante que nos permita mejorar el manejo clínico de los pacientes con shock séptico, que hoy en día todavía mantiene cifras altas de mortalidad.

---

Comentario de Dr. Ramón Díaz-Alersi. Especialista en Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

En el shock séptico suele existir una hipotensión arterial sistémica a pesar de un gasto cardiaco elevado. Esta hipotensión suele ser refractaria al tratamiento con expansión de volumen. En estas condiciones es inevitable el uso de sustancias vasopresoras para aumentar la presión arterial a unas cifras aceptables, las usadas habitualmente son todas aminas de acción simpaticomimética como la noradrenalina, la adrenalina, la dopamina a dosis vasoconstrictoras o la dopexamina. En ocasiones se asocian a otra amina, la dobutamina, de potente efecto inotrópico, en un intento de mejorar la contractilidad cardiaca que se supone deteriorada por el estado de shock.

El fundamento para el uso de agentes vasopresores en el shock séptico está basado en el conocimiento de la existencia de una autorregulación de todas las circulaciones regionales que hace que si el gasto cardiaco se mantiene, el flujo de los distintos órganos se mantiene constante con tal de que la presión arterial tenga un valor mínimo, cuando la presión cae por debajo de ese valor umbral, el flujo de los órganos disminuye de una forma lineal, llegando a producir isquemia y, como consecuencia, insuficiencia orgánica. Por ello, un objetivo fundamental en el tratamiento de los estados de shock es la restauración y mantenimiento de una presión arterial adecuada, dicho objetivo se intenta conseguir en primer lugar con la expansión de volumen y, una vez garantizada una adecuada expansión, mediante el uso de vasopresores.

En el shock séptico la amina más usada es la noradrenalina, sola o en combinación con otras como la dobutamina y la dopamina. Una menos usada es la dopexamina. A lo largo de los últimos 30 años, esas aminas han permanecido en el arsenal terapéutico del intensivista, con la única modificación de los protocolos de uso, que han variado a medida que aumentaban nuestros conocimientos sobre la fisiopatología del shock y que se daban a conocer nuevos estudios clínicos con esas drogas.

La utilización de medicación vasopresora, que actúa o puede actuar produciendo vasoconstricción en ciertos lechos vasculares, no deja de tener sus peligros en una situación de shock en la que ya existe una hipoperfusión tisular. Las aminas simpaticomiméticas tienen también otros efectos, metabólicos principalmente, que deben ser tenidos en consideración cuando se emplean.

En el artículo experimental incluido en este número, Zabalegui y col. detallan los efectos de varias combinaciones de aminas en los parámetros hemodinámicos y metabólicos de perros a los que se ha inducido un shock séptico. Se observa un efecto bastante homogéneo sobre la presión arterial, mientras que los valores metabólicos (glucemia y pH) no parecen alterarse.



### PSEUDOSEIZURES AND EPILEPSY IN NEUROCYSTICERCOSIS.

\*Foyaca-Sibat H., \*\*Ibañez-Valdés L de F.

\*Department of Neurology, \*\*Department of Family Medicine. Faculty of Health Sciences.  
University of Transkei. Umtata. South Africa.

[foyaca @ intekom.co.za](mailto:foyaca@intekom.co.za)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):79-87.

---

[Comment Reviewer Dr. Marco T. Medina.](#) Profesor de Neurologia Director Postgrado de Neurologia Universidad Nacional Autonoma de Honduras

[Comment Reviewer Dr. Roberto Cuan Ravinal.](#) Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. USP-Ribeirão Preto. Brazil

---

#### ABSTRACT.

We studied 32 rural patients from the poorest regions in South Africa, diagnosed as epilepsy due to neurocysticercosis presenting pseudoseizures. We found that the common clinical characteristics of this series and its psychological profile such as: duration of events, history of sexual abuse in females, absent of focal neurological signs, vocalization in the middle of the seizures, and lack of post-ictal symptoms were very useful for its differential diagnosis, and the possible difference between the clinical features and psychological profile of those patients and others without PS. Finally, some advices for the management of this condition by family doctors are suggested.

#### KEY WORDS:

Psychogenic seizure, epileptic seizure, calcified neurocysticercosis.

#### INTRODUCTION.

Neurological problems are estimated to comprise 10 to 15 percent of a family physicians workload, and headaches, seizures, and behavior disorders frequently are encountered in primary care, neurology, and psychiatry settings. The specialty of family practice is vitally interested in all aspects of neurological disease. History taking in neurology and performance of the neurological examination are essential skills. Emphasis on good diagnostic and therapeutic skills and appropriate consideration of biopsychosocial factors must be considered as priorities, therefore we need to learn to distinguish in our thinking and in our living, and surely in our practice those expressions of organic lesions of the central nervous system (CNS) from those due to its functional disturbances that characterize neurological, psychiatric, or neuropsychiatry patients in order to provide them a better treatment. To differentiated epileptic seizures (ES) from pseudoseizures (PS) or vice versa that knowledge is crucial, however if both manifestations coincide on the same patient probably other diagnostic tool should be required.

PS are sudden changes in behavior that resemble epileptic attack but lack organic cause, and are also known by conversion seizures, dissociative seizures, hysterical seizures, psychogenic seizures, and nonepileptic seizures (Bowman E, and Markand O.1999; Bowman ES and Coons PM. 2002). PS are often misdiagnosed and represent the opposite end of the spectrum from seizures that mimic psychiatric disorders without organic cause and an expected EEG changes. Accurately distinguishing PS from EP and other illnesses is difficult because of the breadth and overlap of symptoms seen in each condition and because of the frequent co-occurrence of PS and epilepsy (Bowman ES, 1968). Subjects with PS exhibited trauma-related profiles that differed significantly from those of epileptic comparison subjects and closely resembled those of individuals with a history of traumatic experiences (Fleisher W et al, 2002). PS patients frequently report a history of physical and sexual abuse, and traumatic experience is considered part of the mechanism for producing dissociation and may be a manifestation of dissociative disorders, especially when a history of sexual or physical abuse is documented. (Harden CL ,1997) A controversy currently exists regarding the significance of dissociation and conversion in the pathogenesis of PS. After the abolition of the term "hysterical neurosis" from the current diagnostic systems, these seizures were diagnosed as either Dissociative Disorders (ICD-10) or in the DSM IV as Somatoform disorder, most often of conversion type. The significantly higher incidence of dissociation in the patients with PS suggests dissociation in the pathogenesis of these seizures (Prueter C, 2002).

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Neurocysticercosis (NCC) is a parasitic infection of central nervous system (CNS) caused by the larval stage (*Cysticercus cellulosae*) of the pig tapeworm *Taenia solium*. This is the most common helminthes to produce CNS infection in human being. The occurrence of acquired epilepsy or the syndrome of raised intracranial pressure in a person living in or visiting a region where taeniasis is endemic or even in one living in close contact with people who have taeniasis should suggest a diagnosis of cysticercosis; the NCC may remain asymptomatic for months to years and sometimes its diagnosis is made incidentally when neuroimaging is performed. Symptoms and signs are related both to the parasite which can show a different biological behavior from one place to another, and to the inflammatory-immunological response of the host. NCC is the most common cause of acquired epilepsy worldwide and most of the patients taking phenytoin or carbamazepine for a proper control of their seizures, respond very well (Foyaca and Ibanez, 2002; Foyaca and Ibanez, 2003). For interested peoples, other aspects concerning to NCC from our region are available on line (Foyaca et al, 2001; Foyaca and Ibanez, 2002; Foyaca and Ibanez, 2003).

Significant advances have been made in the diagnosis and treatment of epilepsy over the past decade. With the advent of electroencephalographic video monitoring, physicians are now able to reliably differentiate epilepsy from other conditions that can mimic it, such as PS. Many new antiepileptic drugs have become available in recent years. The ketogenic diet has resurfaced as a treatment option in certain types of epilepsy and the vagus nerve stimulator, approved in 1997, represents a completely new treatment modality for patients with seizures not controlled by medications, and finally epilepsy surgery is now a well-documented and effective treatment for some patients with intractable epilepsy.

Former Transkei (FT) was one of the three administrative authorities of the so-called independent homelands (Ciskei, Transkei and the Cape Provincial Administration under different apartheid governments) it is currently named: region D and E of Eastern Cape Province and it is also the poorest region of South Africa, that region serves as a labor reservoir for other wealthier provinces, with men leaving behind women and children whilst they seek and find employment elsewhere. FT (Figure 1) has the most relevant indices of poverty and underdevelopment and show a remarkable limited access to employment, cash income, primary education, safe and clean water, proper toilet facilities, proper refuse disposal, electricity, and telecommunication. Some communities still do not have easy access to any health facility. (Mahlalela X, et al, 1997-2002).



Figure 1: Current view of the former Transkei (Photo by X. Mahlalela)

Poverty is defined by the United Nations as the denial of opportunities and choices most basic to human development to lead a long, healthy, creative life and to enjoy a decent standard of living, freedom, dignity, self-esteem and respect from others. Poverty in our region is far from being eradicated and because NCC is a fruit of poverty, we believe that eradication of NCC is also far to be reached.

The aim of this study is to identify a psychological profile of a group of patients with epilepsy NCC-related presenting PS and to detect the possible difference between the clinical features and psychological profile of patients affected by PS and ES NCC-related and those patients in whom EP are associated with NCC only and have been before- reported (Foyaca and Ibanez, 2001, 2002, 2003)

#### PATIENTS AND METHOD.

At the beginning, all patients were assisted by one of us (I-VLdeF) at Mhlakulo Health Center, which is one of the biggest rural clinics at the FT. From September 1998 to February 2003 all selected patients were referred to neurology out patient clinic at Umtata General Hospital (UGH) and admitted for this study. UGH offers neurology tertiary care services to 6,4 million peoples for surrounding rural areas. We agreed with those patients that no action will be taken against them to modify their economical or disability grant status after concluded this study, whatsoever happened.

We included female and male patients, 14 years of age and older who had all developed EP fulfilling the International League Against Epilepsy criteria for epilepsy, and the radiological criteria for calcified NCC (considering multiples intraparenchymal calcifications between 2 to 10 mm in patients from endemic regions as patonognomic, until proven otherwise), who experienced at least one attack of PS per month.

Patients were excluded for the following reasons: seizures caused by clear precipitants such as: alcohol, hyperglycemia, or hypoglycemia; we also excluded patients with previous medical history of head injury, stroke, brain tumor, cortical dysplasia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypoparathyroidism, cardiac arrhythmias, heart failure, and history of medication taken on the past six months such as: theophylline, meperidine hydrochloride, isoniazid, antipsychotic drugs, alkylating agent, beta-lactam antibiotics, tricyclic antidepressants, acyclovir, beta-blockers and decongestants; also pregnant or breastfeeding women, and patients with any medical condition that might interfere with the interpretation of the results of this study. At screening, all patients had a physical examination, including a detailed neurological examination done by one of us (FSH), routine laboratory test including hematology, urinalysis, urea and electrolytes, glucose, plain skull X-rays, CT Scan of the head, and a 32 channel digital EEG.

Seven patients presented PS that we could not distinguish clinically from EP therefore their anticonvulsant medication were rapidly tapered to provoke seizure, if the seizure did not develop, other serial maneuvers including 24 hours sleep deprivation followed by hyperventilation and suggestion with intravenous saline injection (2 patients) were done. Diagnosis of PS was considered when their "typical" seizures did not change the background EEG activity under observation plus others clinical features of PS.

All patients granted written informed consent before entering the study.

## RESULTS.

### *Study population.*

In total, 32 patients were eligible for this study among several hundreds of people with epilepsy due NCC. The demographic and clinical characteristic of patients in each group are summarized in Table 1.

Characteristic	Pseudoseizures (n=32)	Motor Partial- Simple (n=9)	Motor Partial- Complex (n=5)	Tonic-clonic Generalized (n=18)
Age, mean $\pm$ SD, y	34 $\pm$ 10	33 $\pm$ 10	34 $\pm$ 11	33 $\pm$ 11
Range, y	14-67	16-70	19-62	18-69
Gender, no. (%)				
Female	29 (90)	9 (100)	5 (100)	16 (89)
Male	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Calcified NCC on CT Scan (%)	32 (100)	9 (100)	5 (100)	18 (100)
Vocalization in the middle of the seizures	24 (75)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
Vocalization at start	7 (22)	0 (0)	3 (60)	0 (0)
Babinski. sign(%)	0 (0)	3(33)	2 (40)	13 (72)
Genital manipulation	2 (6)	2 (22) (Fle)*	1 (20)	0 (0)
Lack of postictal symptoms (%)	22 (69)	7 (78) (Fle)*	0 (0)	0 (0)
*Frontal lobe epilepsy				

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristic of pseudoseizures and epileptic attacks.

All patients presented radiographic signs of calcified NCC on CT Scan (Figure 2), and, signs of other stage of the parasite were also observed but the predominant finding was no less than five calcified lesions fulfilling the radiographic criteria for calcified NCC at the brain cortex or in the sub-cortical regions.



Figure 2: Multiple calcified lesions due to NCC on CT S can of the brain.

In this series, 37 % of patients (all women) were on disability grant program for epilepsy, and that cash income was the only way for alleviation their requirements and poverty, however evidence of malingering on this group could not be proved.

Eighty five percent of the studied female patients were single mothers or married women living alone with their children while their husband were working in gold mines very far away from home, and only contact between them happened on December every year.

Seventeen female patients from our series complained of a previous history of sexual abuse, and 14 of them physical abuse also. Members of their own family raped 10 women, and 11 mentioned other members of their families that have had been raped during their early youth. According to information obtained from this group families suffered deeply when one of their member was raped, and 6 peoples were also murdered. Usually their father or the mother became chronically depressed, alcoholic, and their socio-economical situation became remarkably deteriorated; for 5 patients to talk about this topic was rejected, and each refused to accept psychiatry or psychological referral because of financial or transport problems (25%), because they did not consider it necessary (18%), or for other reasons.

Maximal duration of tonic-clonic ES was 95 seconds and for PS was 904 seconds, and minimal duration was 45 seconds for EP, and 18 seconds for PS. See Table 2.

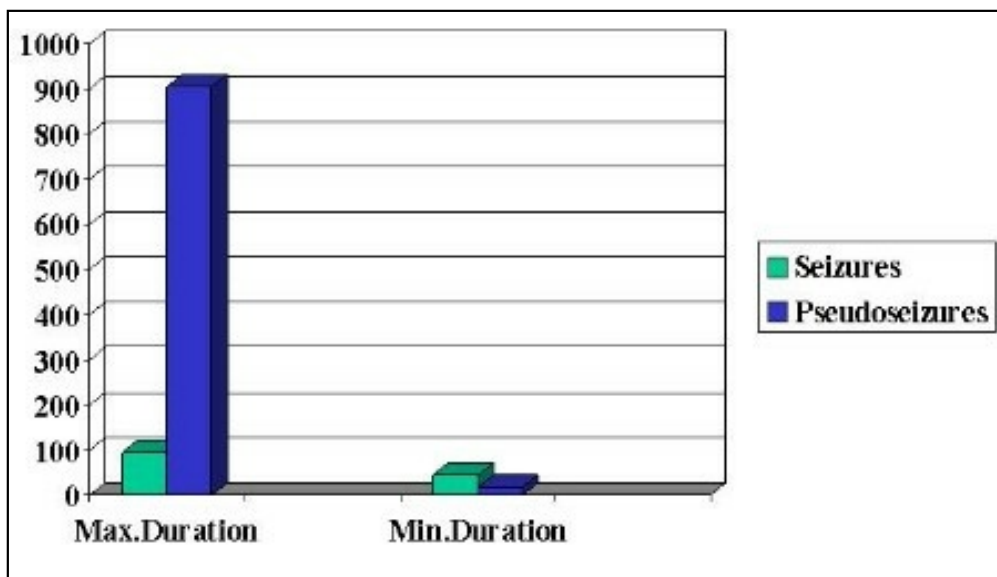


Table 2: Duration of the events in seconds.

Psychic manifestations were present in different group: frontal lobe epilepsy (FLE), Tonic-clonic generalized (TCG) or Grand Mal epilepsy, Partial Complex Motor Seizure (PCS), and PS as can be seen on Table 3:

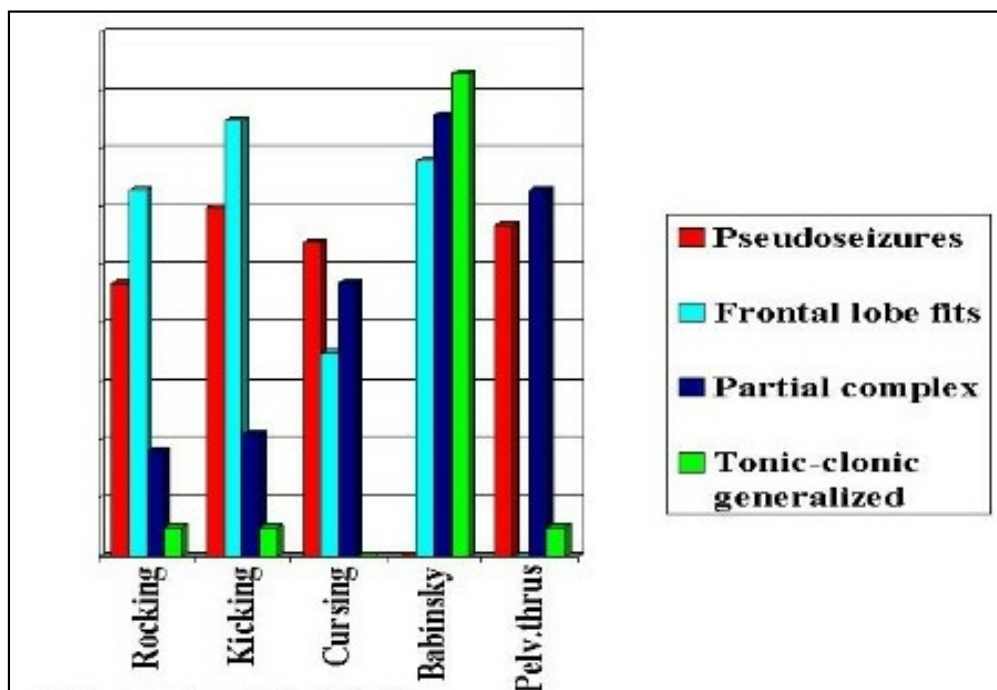


Table 3: Other clinical findings.

Rocking: PS=47, FLE=63; PCS=18, TCG=5;  
 Kicking: PS=60, FLE=75, PCS=21, TCG=0;  
 Cursing PS=54, FLE=35, PCS=47, TCG=0;  
 Babinski: PS=0, FLE=65, PCS=76, TCG=83;  
 Pelvic thrusting: PS=57, FLE=0, PCS=63, and TCG=5,

other dissociative symptoms of depersonalisation and desrealization were present only in patients with PCS/PS.

In general patients complained of PS revealed higher percentage of Somatoform Disorders and Cluster B Personality Disorders. The occurrence of PS mimicking generalized tonic-clonic ES was documented only on illiterate peoples.

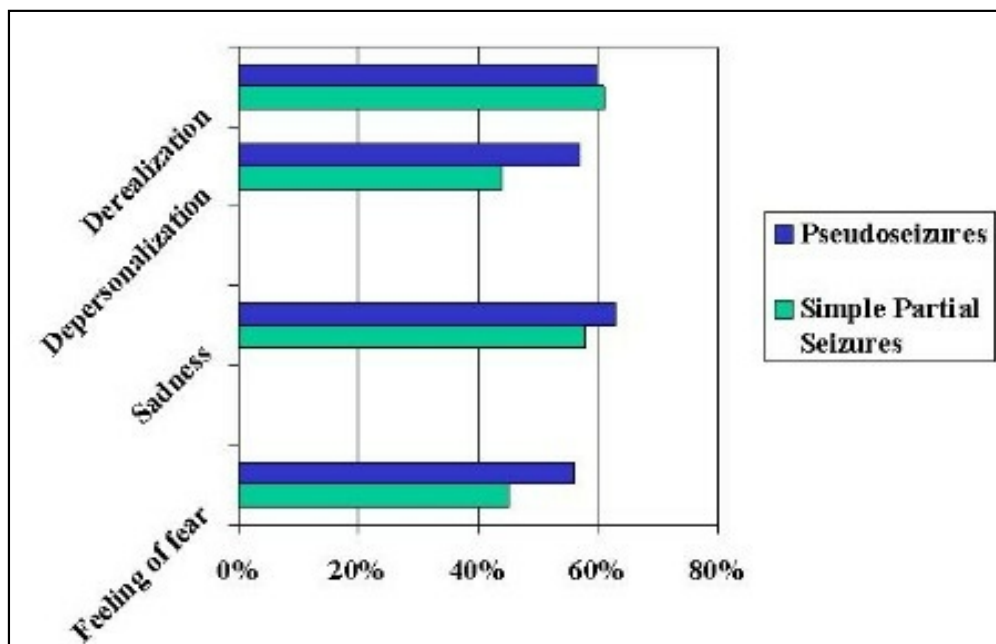


Table 4: Psychic manifestations in both groups.

Three patients complained of auditory hallucinations, two had focal complex motor seizures also and the third one TCG and paranoid schizophrenia, all presented calcified NCC on the basal ganglia without active or calcified lesion of NCC on the temporal lobe. EEG under provocative saline solution done in two patients did not show changes on the background activity during the test (Figure 3)

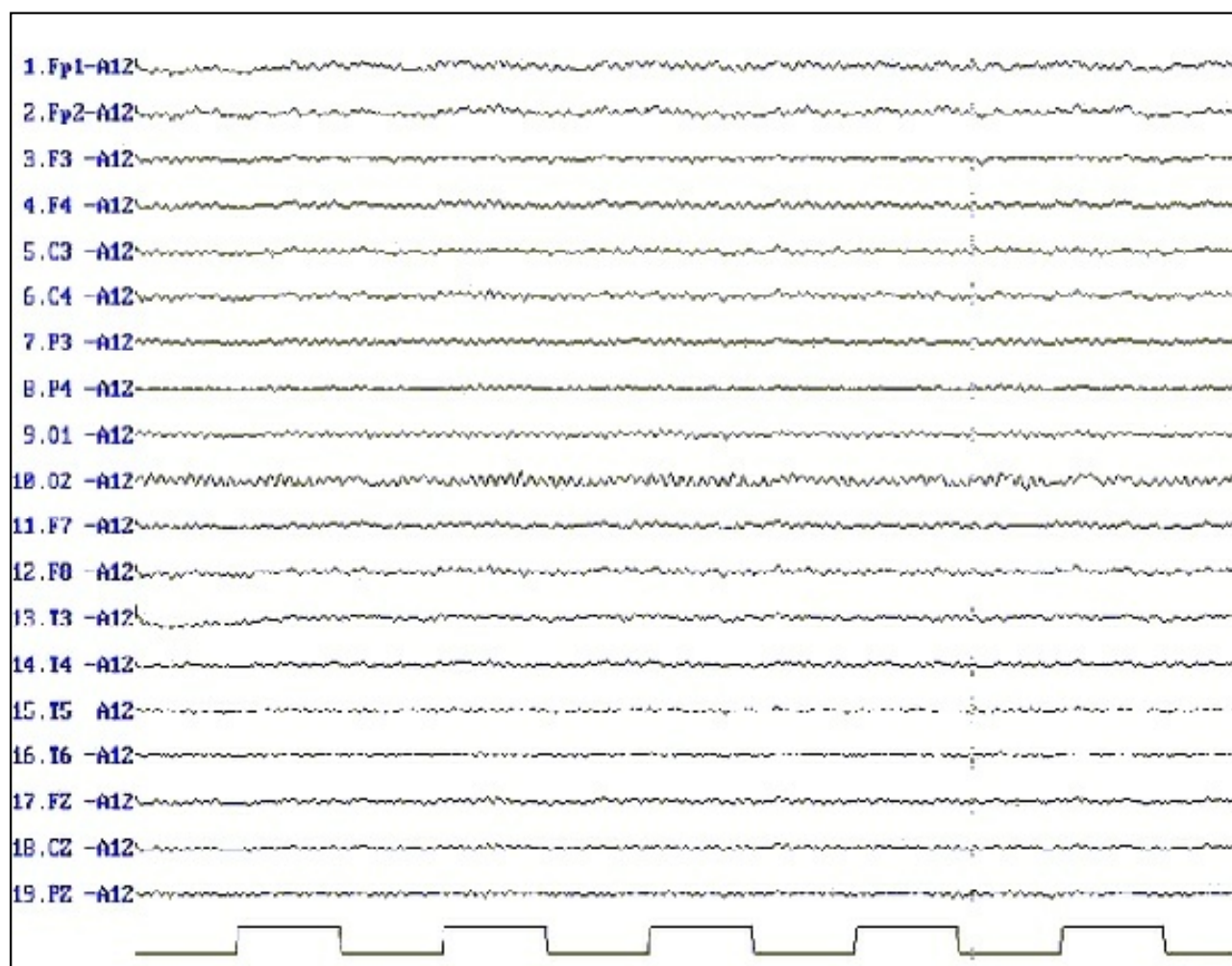


Figure 3: No changes of the background activity on the EEG during provocative saline infusion and the occurrence of pseudoseizures.

COMMENTS.

At the FT, ES are the commonest clinical expression of calcified NCC as we have had been before published (Foyaca and Ibanez,



2001, 2002, 2003) but the associated PS is related with other functional disturbances not usually present in patients with epilepsy and NCC alone.

Symptoms of complex partial seizures, especially the reactive automatism and subjective abnormal sensations, are difficult to differentiate from dissociative symptoms of depersonalization, derealization, and alteration of consciousness can be misinterpreted as symptoms of seizure disorder, for the other hand some nonspecific EEG abnormalities and possibly structural NCC findings can contribute to reinforce this diagnostic impression therefore when they are present, in absence of other reliable diagnostic tools, both "organic" and "functional" disturbances should be treated at the same time. We agree that bilateral motor seizures with retained consciousness are rare and often mistaken for PS (Ashkenazi A, 2000).

When a realistic threat of physical or sexual assault to a member of their family involved in the problem is revealed, is important the role for family therapy skills in the evaluation and treatment of PS (Griffith JL. et al, 1998)

Some patients did not improve from the occurrence of PS probably because of lack of more specialized medical treatment, and others discontinued their treatment (including antiepileptic drugs) in spite of our personal agreement, probable because of fear to lose their disability grant among other limitations, and also because of ignorance, superstition, and poor health education. Many patients found solace in becoming and remaining neurological ill, thus defense mechanism of denial, dissociation, introjections, identification, and symbolization contributed to the patient's symptom picture and to their adaptation to traumatic life events. Bringing the unconscious psychogenetic elements into conscious awareness is an important aspect of the treatment of dissociative disorders (Nemiah, J.C, 1991) and may be assayed by family physician if there is not other choice.

Using anti-epileptic drug in patients with PS before its confirmation was a common problem in other series (Gunatilake SB, 1997; Benbadis SR, 1999) but not for us because all patients from this series presented ES and were treated accordingly.

Auditory hallucinations, perception without external stimulus, are paradigmatic symptoms of the schizophrenic patients, and can be present in disorders such as: Alzheimer's Disease, epilepsy, deafness, tumors of the temporal lobe, and toxic psychosis, usually due to disturbances of the left temporal lobe, limbic, and paralimbic areas. We could not demonstrate the source of the hallucinations in our series but based on our observations we have hypothesized that hallucinations could be secondary to hyperactivity of the basal ganglia (thalamus and striatum) since that mechanism was before-published (Benbadis SR et al, 1995).

Most of our patients were on disability grant program for epilepsy before joining us for this study and we believe that their "atypical seizures" were not simulated for earning money and we did not assume that those events were purposeful acts to get attention. In malingering, the patient has intentional and obvious goals, such as financial compensation or avoidance of duty or school, evasion of criminal prosecution, or obtaining of drugs. Such goals may resemble secondary gain in conversion symptoms, but with the distinguishing feature being the conscious intent in the production of the symptoms, mechanism that we could not prove.

Why more ladies than gentlemen on this series? Because there are more females than males living in Transkei (for migratory reasons) and also because women are more susceptible than men to develop this kind of somatoform disorder therefore increased incidence and prevalence of PS. Charcot and Freud emphasized the sexual aspects of the seizure as has the current interest in childhood sexual abuse. Major mood disorders and severe environmental stress, especially sexual abuse, were common problems among our patients should be considered in every case. From case studies and review of the literature the author believes that psychogenic seizures in women express rage, fear, and helplessness against the dominant and abusive male rather than sexual conflicts. Emphasizing the aggressive component of seizures does not minimize the traumatic effects of sexual abuse but rather includes it as leading to rage and helplessness (Rosebaum, 1999)

We performed EEG under provocative saline solution for extremely limited number of patients because we consider that deceptive diagnostic tests are justified only in exceptional situations. The use of provocative saline solution in that way is fundamentally deceptive, requiring the physician to intentionally and directly lie to the patient, causing the patient to believe that the administered solution caused his seizures, provocative saline infusion compromises the fiduciary obligation of truthfulness, is inimical to patient autonomy, is undignified, and risks grave harm to patient trust in physicians, however if nondeceptive alternatives are not available and the difficulty of distinguishing malingerers can not be solved then we have no choice and deceptive diagnostic testing should be implemented. Without such deception, the test might be useless (Burack and Back, 1997)

#### *Management.*

From our personal experience, sometimes those patients have to be treated by family doctors. Under those circumstances we strongly recommended to be very patient, very kind, and also very gentle, we advise do not accuse anybody of malingering or deliberately faking the seizures under any circumstances, and always advised to get counseling. We suggest do not forget their inability for controlling their PS and for proper socialization and its impact on their families, friends and other members of the community. We learned that it is a good practice to understand their disabilities, frustrations, and to identify their hopes. It is very important to define the underlying causes and the triggering factors for PS such as: rage, fear, and panic among others, and to contribute in the healing process of emotional hurts and their emotional control; to provide an ideal psychological support and to address an adequate management of stress, emotional upset, or physical illness are also recommended; do not name those patient as hypochondriac and to explain clearly why they are unaware of the source contributing to the events, when it will be appropriated. When patients are having PS to keep them safe, just as would be done when they are having ES is strongly recommended, if the diagnosis of PS is clear-cut then leaving the patient alone until it is over, keeping the environment calmed and free of startling noises is the best choice. When the PS is over, try to elicit some kind of response from the patient. Never use suggestions by hypnotic procedures if you have not enough expertise for it. Physical abuse on patients having PS must be damned forever. It is very successful to encourage patients for exploring their own feelings and assisted in learning to cope with the feelings in new ways. Patients with history of attempt to suicide are not suitable for this group. If there is not a good response in a due time, the diagnosis must be revised.

#### **CONCLUSION.**

The clinical differentiation of PS from epileptic attacks in patients with NCC is particularly difficult and sometimes almost impossible if 24-hour videoEEG monitoring techniques are not available, but duration of events, history of sexual abuse in females, focal neurological signs, vocalization in the middle of the seizures, and lack of postictal symptoms can be very useful for its differential diagnosis, however if the patient presents PS, temporal lobe epilepsy, other types of epileptic seizures because of NCC, and an associated conditions such as factitious disorder and malingering then confirmation PS can not be reached. Under exceptional circumstances those patients can be treated by their family physician if some specialized advices are adjusted.

#### REFERENCES.

- Ashkenazi A, Kaufman Y, Ben-Hur T. Bilateral focal motor status epilepticus with retained consciousness after stroke. *Neurology* 2000;54:976-978.
- Benbadis SR, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoink S, Seanward J, Mckenna P, Chua SE, et al A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-179.
- Benbadis SR. *Eur Neurol* 1999;41(2):114-115.
- Bowman ES. Pseudoseizure. *Psychiatr Clin North Am* 1968;21:649-657.
- Bowman E, Markand O. The contribution of life events to pseudoseizure occurrence in adults. *Bull Menninger Clin* 1999;63:70-88.
- Bowman ES, Coons PM. The differential diagnosis of epilepsy, pseudoseizures, dissociative identity disorder, and dissociative disorder not otherwise specified. *Bull Menninger Clin* 2000;64:164-80
- Burack JH, Back AL. Provoking nonepileptic seizures: The ethic of deceptive diagnostic testing. *Hasting Center Report* 1997;27:24-34.
- Fleisher W, Staley D, Krawetz P, Pillay N, Arnett JL, Maher J. Comparative study of trauma-related phenomena in subjects with pseudoseizures and subjects with epilepsy. *Am J Psychiatry* 2002;159:660-663.
- Foyaca SH, Ibañez V.LdeF, Awotedu A, Fernandez MC. Neurocysticercosis in critical stage. Third International Congress of Critical Care Medicine on Internet. Available from: <http://www.uninet.edu/cimc2001/comunicaciones/foyaca/index.html>
- Foyaca SH, Ibañez VLdeF. Clinical trial of praziquantel and prednisone in rural patients with neurocysticercosis presenting recurrent epileptic attacks. *The Internet Journal of Neurology* 2002;1(2). Available from: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=Journals/ijn/vol1n2/ncc.xml>
- Foyaca SH, Ibañez V. LdeF, Awotedu A, Fernandez MC. Neurocysticercosis in the former Transkei. 7<sup>th</sup> Internet World Congress for Biomedical Sciences INABIS 2002. Available from: [http://www.inabis2002.org/poster\\_congress/area\\_01/01011/010117.pdf](http://www.inabis2002.org/poster_congress/area_01/01011/010117.pdf)
- Foyaca SH. Tapeworm and the brain. *Science in Africa*. June 2002;XVIII:(3). Available from: <http://www.scienceinafrica.co.za/2002/june/worm.htm>
- Foyaca SH, Ibañez VLdeF. Intraventricular neurocysticercosis. II Virtual Congress of Neurosurgery. Available from: <http://www.neuroc.sld.cu/papers/tl-neurocys.htm>
- Foyaca SH, Ibanez-Valdes LdeF. Intraventricular neurocysticercosis in HIV positive patients. *The Internet Journal of Neurology*.2003;2(1). Available from: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijn/vol2n1/ncc.xml>
- Foyaca S.H, Ibanez V. LdeF. Vascular dementia type Binswanger's disease in patients with active neurocysticercosis. *Electron J Biomed* 2002;1(1):1-12 Available from: <http://www.uninet.edu/biomed/rebio/reb/2002/n1/foyaca.html>
- Foyaca S.H, Ibanez V.LdeF. Enfermedad de Binswanger en pacientes con neurocisticercosis activa. IV Internet Congreso de Psiquiatria Interpsiquis 2003. Available from: <http://www.psiquiatria.com/interpsiquis2003/9638>
- Foyaca SH, Ibanez-Valdes LdeF. Binswanger's Disease and neurocysticercosis. *The Internet Journal of Neurology*. 2003;2(1). Available from: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijn/vol2n1/bins.xml>
- Griffith JL, Polles A, Griffith ME. Pseudoseizures, families, and unspeakable dilemmas. *Psychosomatics* 1998; 39:144-153.
- Gunatilake SB, De Silva HJ, Ranasinghe G. Twenty-seven venous cutdowns to treat pseudostatus epilepticus. *Seizure* 1997; 6:71-

72.

Harden CL. Pseudoseizures and dissociative disorders: a common mechanism involving traumatic experiences. *Seizure* 1997;6:151-155.

Mahlalela X, Rohde J, Meidany F, Hitchinson P, Bennett J. Primary Health Care in the Eastern Cape province. 1997-2000 EQUITY PROJECT. South Africa Department of Health.

Nemiah, J.C. Dissociation, conversion and somatization. In A. Tasman & S.M Goldinger (Eds), American Psychiatry Press review of psychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press 1991. Vol 10, pp 248-260.

Rosenbaum M. Why Women? *Psychosomatics*. 2000;41:147-149.

---

Comment Reviewer Dr Marco T. Medina. Profesor de Neurologia Director Postgrado de Neurologia Universidad Nacional Autonoma de Honduras

Considero que el articulo es de mucho interes en vista de que la Neurocisticercosis representa la principal causa de epilepsia en muchos paises del Mundo, no obstante la gran mayoria de los pacientes con Neurocisticercosis no presentan epilepsia o incluso son asintomaticos de acuerdo con estudios epidemiologicos en paises hiperendemicos para cisticercosis. De tal forma que en paises endemicos se podria encontrar co-morbilidad con otras enfermedades frecuentes tal como las enfermedades psiquiatricas.

---

Comment Reviewer Dr. Roberto Cuan Ravinal. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. USP-Ribeirão Preto. Brazil

In this article, the authors used their experience in Neurocysticercosis, present 32 rural patients diagnosed as epilepsy due neurocysticercosis presenting pseudoseizures.

Neurocysticercosis is a common parasitic disease in Mexico, South America, India, China, and other developing countries. The clinical and pathologic features of neurocysticercosis vary, depending on the inflammatory/immune response around cysticerci, their number, size and localization. Inflammation around degenerating cysticerci may have severe consequences, including focal encephalitis, edema and vasculitis. The most frequent symptom is epilepsy. However, neurocysticercosis can cause a wide variety of clinical syndromes from chronic meningitis and cranial nerve palsies to spinal infarction and symptoms due to either a mass effect or, particularly in racemose disease, raised intracranial pressure.



ISSN: 1697-090X

[Inicio](#)  
[Home](#)

[Indice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



## MANEJO PERIOPERATORIO DEL PACIENTE CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA

Marta Sofía López Rodríguez MD

Anestesiología y Reanimación. Hospital Joaquín Albarrán. Ciudad de La Habana, Cuba

[marlesof @ infomed.sld.cu](mailto:marlesof@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):88-94.

---

[Revisión de Martín de Frutos Herranz.](#) Jefe del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos. España

[Revisión de Dra Ldef Ibañez-Valdés; Prof. H. Foyaca-Sibat.](#) Universidad de Transkei. Umtata. Africa del Sur

---

### INTRODUCCIÓN:

El hígado es el principal sitio de biotransformación de los fármacos. En los últimos años se ha incrementado el número de pacientes que acuden para ser intervenidos quirúrgicamente con enfermedades hepáticas conocidas o no. La función de los sistemas orgánicos se encuentra alterada en pacientes con enfermedad parenquimatosa avanzada, esto unido al uso de agentes anestésicos lo hacen más susceptibles a tener mayor riesgo anestésico. La reducción de este riesgo es sólo posible con el conocimiento actualizado del manejo de estos pacientes por la necesidad que tienen de acudir al quirófano por complicación de la enfermedad hepática o por otras causas.

**Objetivo:** Profundizar en el manejo perioperatorio de estos pacientes así como la acción en la hemodinámica y en el funcionamiento hepático de los diferentes agentes anestésicos.

**Desarrollo.**

#### Anatomofisiología del Hígado

El hígado es la víscera más grande del organismo tiene un papel esencial en múltiples funciones fisiológicas. Presenta un peso de 1,5-2 Kg. se encuentra dividido morfológicamente en dos lóbulos lóbulo derecho y lóbulo izquierdo por el ligamento falciforme. Desde un punto de vista funcional se divide en dos mitades por la separación en dos ramas de la arteria hepática y la vena porta, y que son independientes en cuanto a la irrigación aferente, no existiendo ninguna suplencia entre las divisiones vasculares señaladas (1). Histológicamente está constituido por dos unidades celulares como son el hepatocito y las células de Kupffer, las cuales se disponen de una forma particular junto con el sistema arterial y venoso constituyendo el "acino hepático", que representa la unidad estructural y funcional de la fisiología hepática. Los hepatocitos realizan todas las funciones clásicas del hígado (síntesis, metabolización, etc.) mientras que las células de Kupffer tienen una función inmunológica (2).

#### Flujo sanguíneo hepático

El Hígado recibe una doble irrigación, por una parte de la Arteria Hepática rama del tronco celiaco, y por otro de la Vena porta que recoge la sangre procedente del territorio esplácnico (estómago, bazo, páncreas e intestino). El Flujo sanguíneo hepático es de alrededor de 1.500 ml/min., lo que representa el 25-30% del Gasto Cardíaco. La Vena Porta aporta el 75% del flujo con un contenido en O<sub>2</sub> del 50-55% ya que es sangre venosa desaturada en oxígeno. La Arteria Hepática contribuye en un 25-30%, pero al ser sangre arterial, tiene un contenido en oxígeno elevado aportando el 50% del oxígeno del Flujo sanguíneo hepático (3).

Este órgano mantiene un sistema de regulación de su flujo que tiene como misión evitar una caída de sí mismo, y por tanto, un deterioro de las funciones hepáticas y/o necrosis hepatocitaria.

**La Regulación intrínseca:** constituyen mecanismos que regulan el flujo independientemente de las terminaciones nerviosas y/o fármacos vasoactivos.

- Autorregulación: constituye la tendencia a mantener el flujo regional constante a pesar de las oscilaciones de la Presión Arterial. La autorregulación se ha constatado en situación activa del hígado (postpandrial) pero no en ayunas (anestesia). No existe evidencia de autorregulación en la Vena Porta, no obstante si existe relación lineal presión/flujo la cual evita un excesivo aumento de la presión portal ante modificaciones del flujo, la presión portal es constante a pesar de las variaciones del flujo.
- Control metabólico: se han descrito modificaciones del flujo ante cambios de la PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y pH. El Flujo de la Arteria Hepática aumenta por la disminución del pH y del contenido de O<sub>2</sub> de la Vena Porta. Tanto la hipercapnia como la hipocapnia disminuyen el flujo sanguíneo hepático.
- Respuesta "buffer" de la Arteria Hepática: constituye el mecanismo por el cual la reducción del aporte de la Vena Porta se compensa con un incremento de la Arteria Hepática. Este sistema de compensación parece mediado por la presencia de adenosina.

#### La Regulación extrínseca del flujo sanguíneo hepático

- Control nervioso: mediado por el Sistema nervioso autónomo, condiciona que ante una estimulación simpática se produzca una intensa vasoconstricción hepática (reducción del FSH) con la consiguiente desviación de sangre al resto del organismo. Actúa así el Hígado como un reservorio importante de sangre durante las situaciones de shock (hasta 500 ml). En situaciones de hipovolemia se incrementa la resistencia vascular sistémica, disminuye el gasto cardiaco, y si es lo suficientemente grande decrece la tensión arterial comprometiendo el flujo sanguíneo al hígado.(4)
- Factores hormonales: los receptores adrenérgicos alfa y beta se encuentran en el lecho arterial, mientras a nivel portal solo existen receptores alfa. De esta forma la adrenalina induce una inicial vasoconstricción y posterior vasodilatación a nivel de la Arteria Hepática mientras en la Vena Porta sólo induce vasoconstricción. El glucagón provoca vasodilatación de la Arteria hepática y la vasopresina induce vasoconstricción en la Arteria Hepática y caída de las resistencias

#### Funciones fisiológicas del hígado

##### ● Funciones metabólicas

El Hígado es el principal órgano implicado en los procesos metabólicos tanto de los hidratos de carbono, proteínas, como lípidos.

- Metabolismo de los hidratos de carbono: es el responsable de la formación, almacenamiento (glucógeno) y liberación de la glucosa, jugando un papel esencial en la homeostasis de la glucemia. El almacena la glucosa en forma de glucógeno (hasta 75 g) pudiendo sus reservas aportar glucosa durante 12-48 horas. Tras este periodo la fuente de glucosa es la neoglucogénesis hepática al convertir el lactato, los aminoácidos y el glicerol en glucosa.
- Metabolismo de las grasas: es el responsable de la beta-oxidación de los ácidos grasos (aumentado por el glucagón y reducido por la insulina) dando lugar a los cuerpos cetónicos que proporcionan una gran cantidad de energía para el organismo. Se encarga de la síntesis de colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas.
- Metabolismo proteico:
  - La desaminación de los aminoácidos, constituye un proceso fundamental para la síntesis de las grasas y glucosa. Transformación del amonio en urea evitando la hiperamonemia responsable de la encefalopatía.
  - La síntesis de albúmina (10-15 g/día representa el 15% de la síntesis total de proteínas en el Hígado, con una vida media de 15-20 días Su función es mantener la presión oncótica y servir de transporte a hormonas, bilirrubina, drogas ácidas o lipofílicas.
  - Sintetiza la mayoría de los factores de la coagulación, tanto de los vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) como de los no dependientes (V, XI, XII, XIII, fibrinógeno).
  - Síntesis de la colinesterasa plasmática, pseudo-colinesterasa no específica, responsable de la degradación de la succinilcolina, mivacurio y anestésicos locales tipo éster.
  - Sintetiza otras proteínas como la ceruloplasmina (transporta el cobre), las haptoglobulinas (aumenta en las hepatopatías inflamatorias, ictericia obstructiva, descendiendo en la hepatopatía grave y en crisis hemolíticas), la antitrombina III inhibe todas las proteasas del sistema de coagulación intrínseco, cuya actividad está potenciada por la heparina).
- Metabolismo de la bilirrubina: con la degradación de la unidad Hem de los hematíes se generan 300 mg de bilirrubina, que unida a la albúmina llega al hepatocito donde se conjuga con el ácido glucorónico (glucoronoconjugación) y se elimina por la bilis al tracto digestivo. Una pequeña parte regresa al plasma por reabsorción de la bilis (circulación enterohepática), aunque ante necrosis hepática esta bilirrubina conjugada puede elevarse considerablemente.
- Metabolismo del Hem y las porfirias: el enzima encargado de la síntesis del Hem, además de encontrarse en la médula, mucosa intestinal, riñón también aparece en el Hígado.
  - Función inmunológica: Las células de Kupffer por su capacidad de fagocita interactúan impidiendo el paso de antígenos, bacterias y toxinas a la circulación sistémica procedentes del tracto intestinal.
  - Metabolización (biotransformación) de fármacos: El hígado es el lugar donde tienen lugar la mayor parte de los procesos de biotransformación que afectan a fármacos, hormonas, toxinas y también a los productos endógenos. El proceso fundamental de biotransformación consiste en la inactivación mediante la conversión de productos liposolubles en hidrosolubles y favorecer su eliminación en un medio líquido (orina, bilis), dos reacciones son las encargadas de esta transformación: las de fase I (con reacciones de oxidación/reducción y catalización por el citocromo- P450) y las de fase II (con reacciones de conjugación que dan productos más hidrosolubles e inactivos)(5)

La anestesia y la cirugía pueden afectar la función hepática por efectos tóxicos directos de los anestésicos en los hepatocitos o de forma indirecta por disminución del suministro de sangre y oxígeno al hígado. La anestesia causa una reducción moderada del flujo sanguíneo hepático de la arteria hepática y de la oferta de oxígeno, aunque los efectos clínicos de esos cambios en voluntarios sanos no han sido demostrados pues estos valores regresaron a valores basales durante la cirugía.(6,7)h

El estrés quirúrgico produce desordenes en la homeostasis, incluyendo alteraciones de la función y circulación hepática por incremento de las catecolaminas circulantes, cortisol, hormona del crecimiento, hormona antidiurética, aldosterona, sistema renina angiotensina de todos, bien conocidos que producen desbalances en la circulación esplácnica y por ende en el flujo sanguíneo hepático.(8)

En los pacientes con DISFUNCIÓN HEPÁTICA se presentan una serie de trastornos que se deben tener en cuenta para el manejo perioperatorio(9):

- **CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS DEFICIENTE:** Atribuida en el pasado a la hiperbilirrubinemia, en la actualidad es debido al estado nutricional y a infecciones intercurrentes.
- **DISMINUCIÓN DE LA SÍNTESIS HEPÁTICA DE PROTEÍNAS:** Las proteínas plasmáticas son sintetizadas en el hígado. En la disfunción hepática se produce reducción de las síntesis, pérdidas por el líquido ascítico e ingesta insuficiente de aminoácidos en la dieta.
  - **Hipoalbuminemia:** muchos fármacos se unen a la albúmina por lo que existe una disminución de su unión con las respectivas consecuencias, además de producir edemas por la disminución de la presión coloidosmótica del plasma y exacerbar la ascitis.
  - **Colinesterasa plasmática:** es sintetizada en el hígado en pacientes con severa afectación hepatocelular se reduce su formación.
  - **Proteínas de la coagulación:** todas las proteínas de la coagulación se sintetizan en el hígado con la excepción del factor VIII y Von Willebrand que son sintetizados por las células del endotelio vascular lo cual es una de las causas de las anomalías de los desordenes hemostáticos. El tiempo parcial de tromboplastina no es una guía útil porque el factor VIII no está afectado pero sí el tiempo de protombina.
- **FUNCIÓN METABOLICA AFECTADA** El hígado participa en el buen funcionamiento del metabolismo de aminoácidos, la homeostasis de la glucosa, y el metabolismo hormonal.
  - **Metabolismo hormonal:** la insulina, estrógenos, aldosterona, glucocorticoides son algunas de las hormonas que se inactivan en el hígado en estos pacientes por lo que existe un aumento de la concentración plasmática debido a una disminución de su aclaración.
    - La insulina es producida en el páncreas y es eliminada por su primer paso a través del hígado por lo que en estos casos se reduce su aclaramiento con hiperinsulinemia.
    - La disminución del metabolismo de la aldosterona provoca retención de agua y sodio.
    - El trastorno del metabolismo de los glucocorticoides produce piel atrófica y estrías.
  - **Metabolismo de la glucosa:** produce hiperglicemia o hipoglicemia. La hiperglicemia ocurre frecuentemente y es asociada con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y por reducción del aclaramiento de la insulina. La hipoglicemia no ocurre frecuentemente solo cuando las reservas de glucógeno son depletadas. Los pacientes con hepatopatía poseen descenso de los niveles de glucógeno, disminución de la capacidad de neoglucogénesis, descenso de la sensibilidad de los receptores a las hormonas, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia perioperatoria.(3)
  - **Metabolismo del lactato:** El lactato es producido por la piel, músculo esquelético, eritrocitos, cerebro e intestino. El hígado metaboliza alrededor del 60% y el restante 40% en el riñón la glucosa es el producto del metabolismo del lactato en el riñón y en el hígado y este órgano tiene una gran capacidad de reserva metabólica de 2 a 4 veces la producción diaria de lactato. La infusión rápida de lactato en estos pacientes puede teóricamente producir acumulación pero solo ocurre cuando se infunden en pacientes con función severamente dañada. (5)
- **METABOLISMO DE LAS DROGAS REDUCIDO.**
  - **Eliminación de las drogas:** El hígado es el principal órgano del cuerpo que metaboliza muchas sustancias en productos solubles en agua para ser excretados por la bilis y riñón.
  - **Citrato de sodio:** es el anticoagulante comúnmente utilizado en la sangre de banco y es metabolizado en el hígado. Normalmente en sujetos normales sobre los 10 minutos se metaboliza y en sujetos con disfunción hepática la intoxicación por citrato (hipotensión) puede ocurrir.
- **HIPERTENSIÓN PORTAL** Es producida por la obstrucción al flujo venoso portal por anomalías anatómicas de la cirrosis.
  - **Desarrollo de circulación colateral:** puede producir hemorroides, varices esofágicas y de la pared abdominal. Estas varices pueden sangrar causando anemia crónica, hemorragia letal masiva.
  - **Cortocircuito porto sistémico:** Flujo sanguíneo de la circulación colateral en comunicación con el hígado hace que las sustancias sean absorbidas desde el Intestino y al no ser metabolizadas por el hígado puede causar encefalopatía hepática.
  - **Formación de ascitis:** eleva la presión venosa portal y la presión venosa esplácnica lo que exacerba la ascitis en presencia de hipoalbuminemia.
  - **Esplenomegalia congestiva:** provoca síndrome de hiperesplenismo con anemia, leucopenia, trombocitopenia lo cual contribuye al sangramiento.
  - **Ascitis** es uno de los mayores problemas, la composición de la ascitis es similar a la del plasma con desordenes electrolíticos y de proteínas además de restricción de los movimientos del diafragma que contribuye a la hipoxemia.
- **DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS QUE PUEDEN SER CAUSADOS POR**
  - Disminución de la síntesis de todos los factores de la coagulación excepto el VIII.
  - Disminución del aclaramiento de los factores de la coagulación.
  - Incremento de la destrucción de los factores de la coagulación debido a coagulación intravascular diseminada o localizada por necrosis de las células hepática fibrinólisis.
  - Disfunción plaquetaria por abuso de etilismo crónico o por trombocitopenia por hiperesplenismo.
- **ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA** Los pacientes presentan diferentes grados de encefalopatías que van desde desordenes ligeros hasta el coma. Los efectos de los sedantes pueden ser potenciados por depresión del sistema nervioso central además del riesgo de broncoaspiración por depresión de los reflejos laríngeos protectores.
- **ICTERICIA OBSTRUCTIVA** Las sales biliares son esenciales para el mantenimiento de la composición química y bacteriológica del intestino debido a su acción detergente bactericida y bacteriostática previniendo la absorción significativa de endotoxinas. La esteatorrea es por tanto indicador de aumento de la probabilidad morbilidad y mortalidad.
- **HIPERBILIRRUBINEMIA** Produce efectos deletéreos por reducción de la contractilidad del músculo liso: las sales biliares reducen la respuesta contráctil del músculo liso vascular a la adrenalina tiramina y angiotensina II. El aumento de sales biliares reduce la resistencia vascular sistémica por hiperbilirrubinemia.
  - **Depresión de la contractilidad miocárdica** debido a la reducción de la respuesta simpaticomimética por la ictericia.
  - **Citotóxica:** Las altas concentraciones de sales biliares son tóxicas en algunos tejidos pues se ha demostrado que inhiben la actividad de la ATPasa, la liberación de oxígeno y la síntesis de proteínas.

- EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA.
  - Resistencia Vascular sistémica esta descendida debido a la reducción de la respuesta del músculo liso vascular de la sustancia vasoactivas así como a la estimulación nerviosa simpática.
  - Gasto cardiaco: esta elevado por reducción de la resistencia vascular sistémica a pesar de la reducción de la contractilidad miocárdica.
  - Reducción de la tensión arterial por:
    - Incapacidad de sostener la tensión arterial a pesar de la elevación del gasto cardiaco.
    - Hipovolemia por pérdida de fluidos.
    - Pérdidas sanguíneas por várices esofágicas.
    - Endotoxemia.
  
- DISFUNCION RENAL. El fallo renal ocurre en el postoperatorio de los pacientes con ictericia obstructiva y se asocia a elevada mortalidad.
  - La endotoxemia produce hipotensión e induce disfunción renal postoperatoria.
  - La hipovolemia presente en estos casos puede causar fallo renal si se reduce la presión arterial y el gasto cardiaco.
  - La hipotensión por reducción de la resistencia vascular periférica.
  - Efecto tóxico directo de las sales biliares sobre las células renales.
  - Oliguria puede ocurrir por incremento de la combinación de elevada actividad del sistema nervioso simpático y aumento de la aldosterona, angiotensina II y hormona antidiurética que puede ocurrir en pacientes con severa disfunción hepática.
  
- HIPOXEMIA es causada por:
  - Restricción de los movimientos respiratorios del diafragma por ascitis masiva.
  - La endotoxemia causa cortocircuito intrapulmonar.
  - Edema pulmonar.
  - Infección pulmonar.
  
- ALTERACIÓN DE LA CINÉTICA DE LAS DROGAS
  - Distribución alterada: rápida distribución por gasto cardiaco elevado de las drogas endovenosa e inhalatorias.
  - Reducción de la unión a proteínas: menos unión de los fármacos mayor fracción libre y mayor efecto.
  - Cinética de las eliminaciones es lenta por disminución del aclaramiento de las drogas en el hígado.
- Todos estos problemas presentes en la enfermedad hepática trae como consecuencia alteración en la farmacocinética de los agentes anestésicos, relajantes musculares, analgésicos, pero a su vez la mayor parte de los fármacos afectan directa indirectamente la hemodinámica hepática por acción directa sobre la musculatura vascular esplácnica, modificaciones hemodinámicas y activación de mecanismos hormonales/neuronales por liberación de hormona(10)

Además debemos recordar que los tres parámetros más importantes para determinar las variaciones de la magnitud del efecto de los fármacos son: *la depuración* (Una medida de la capacidad del organismo para eliminar el compuesto, *el volumen de distribución* (una medida del espacio aparente del organismo para contener el fármaco) y *la biodisponibilidad* (la fracción del fármaco que es absorbido y pasa a la circulación sistémica.(11,12)

#### FARMACOS ANESTESICOS sus acciones en la hemodinámica y función Hepática

- Fármacos Opioides.
  1. Disminución del flujo sanguíneo hepático y esplácnico.
  2. Incremento de sus efectos secundarios por reducción de las proteínas plasmáticas.
  3. No produce hepatotoxicidad.
  4. Produce espasmo del esfínter de Oddi.
  5. Eliminación demorada del fentanyl, morfina, alfentanyl que producen efectos acumulativos por lo que la dosificación debe reducirse.
  6. Disminución del flujo sanguíneo hepático secundario a la hipotensión por la liberación de histamina (morfina).
  
- Relajantes Musculares
  1. No tienen efecto directo sobre la función y el metabolismo hepático.
  2. Disminución de la degradación del pancuronio, pipecuronio, vecuronio con prolongación de sus efectos farmacológicos.
  3. Efecto prolongado del succinil colina y mivacurium por descenso de la concentración plasmática de la colinesterasa plasmática.
  4. Disminución del flujo sanguíneo hepático secundario a la hipotensión que se produce por la liberación de histamina: d-tubocurarina, metocurina, mivacurium, atracurium.
  
- Agentes inhalatorios
  1. Disminuye el flujo sanguíneo hepático (Halotano, Enflurano) secundario a la reducción del Gasto cardiaco por su efecto vasodilatador y en menor grado (Isoflurano, Sevoflurano, Desflurano) (13)
  2. El Oxido Nitroso no produce alteraciones en el flujo sanguíneo hepático pero si potencia la toxicidad por halotano.
  3. Producción de hepatotoxicidad sobre todo con el halotano lo que es sugerido por diversas teorías acerca de la hepatotoxicidad por el halotano y dentro de ellas esta la producción de elementos tóxicos del metabolismo, hipersensibilidad ,hipoxia hepática local, predisposición genética y la alteración de la homeostasis del calcio hepatocelular.(14,15)
  4. Relación aporte/demanda alterada por inadecuada oxigenación del hepatocito.
  5. Incrementan las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina).
  
- Anestésicos Generales Endovenosos
  1. Disminuyen el flujo sanguíneo Hepático secundario a la hipotensión tío barbitúricos, benzodiacepinas, propofol (reducción en un 17%), excepto la ketamina y el etomidato aunque la ketamina en pacientes críticamente enfermos se comporta de manera similar.

2. Incremento de los efectos fisiológicos por reducción de su metabolismo.
3. Producen inducción enzimática (tolerancia farmacocinética) lo que trae como resultado la necesidad de incrementar las dosis para lograr el efecto farmacológico.
4. Aumento de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas (tiopental y ketamina).

o **Anestésicos Locales: Aminoamidas**

1. Incremento de las concentraciones plasmáticas por disminución de su aclaramiento plasmático y mayor posibilidad de toxicidad.
2. Disminución de la alfa1 glicoproteína y la albúmina; menor unión a proteínas plasmáticas mayor fracción libre del anestésico local y mayores efectos farmacológicos.
3. Vida media de eliminación prolongada por disminución del metabolismo hepático.
4. No afectan el flujo sanguíneo hepático.

o **Anestésicos Locales Amino Ester**

1. Incremento de la concentración plasmática de estos fármacos con incremento de la toxicidad sistémica.
2. No afectan el flujo sanguíneo hepático.

### Manejo Perioperatorio.

Esta demostrado que los pacientes con hepatopatía presentan una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y de muerte perioperatoria más elevada de lo normal, aproximadamente 20% en cirróticos sometidos a laparotomía, 14% en cirróticos para colecistectomía por lo que el manejo perioperatorio debe ser óptimo.(16)

En la evaluación preoperatorio de estos pacientes se debe tener en cuenta una serie de aspectos(17,18)

1. Antecedentes personales Ictericia, transfusiones sanguíneas, sangramiento gastrointestinal, anestésicos previas, tolerancia al ejercicio, astenia, anorexia antecedentes de hepatopatía aguda, hepatitis vírica previa, coluria, acolia consumo de alcohol o contacto con fármacos hepatotóxicos, barnices, pinturas.
2. Examen físico exhaustivo hepatoesplenomegalia, ascitis, cardiomiopatía, encefalopatía. La presencia de circulación colateral, edemas maleolares, situación cardiovascular hiperdinámica y disnea.
3. Exámenes de laboratorio Pruebas funcionales hepáticas, coagulograma completo, prueba de función renal, ionograma, glicemia, gasometría arterial, hemograma. EKG, Rx de tórax.
4. Opinión del hepatólogo
5. Valoración del riesgo quirúrgico
6. Instauración de la terapéutica adecuada con el objetivo de optimizar el estado del paciente antes de ir al quirófano
  - Volemia: Corregir y llevar al paciente a la normovolemia con electrolitos séricos normales, proteínas y hemoglobina normales.
  - Mantener su terapéutica habitual (Beta Bloqueadores para el control de la hipertensión portal).
  - Corregir los trastornos de la coagulación:
    - Si Plaquetas < 50.000 Mm. corregir con concentrado de plaquetas (Una unida de plaquetas incrementa en 5000-8000 /Mm.
    - Si existe Tiempo de protombina prolongada administrar Vitamina K 10mg cada 8 horas/24 horas.
  - Corregir la ascitis con restricción del sodio y diuréticos (Espironolactona).
  - Premedicación de acuerdo a la situación clínica del paciente y debe tener en cuenta las alteraciones farmacocinéticas-farmacodinámicas que existen en estos pacientes.
  - Profilaxis de la broncoaspiración con antagonista H2 histamina (Ranitidina), metoclopramida y citrato de sodio.
  - Monitorización hemodinámica, respiratorio, hemostática, renal y neuromuscular
  - Seleccionar el tipo de anestesia de acuerdo al grado de reserva hepática de la Clasificación-Pugh

La Clasificación Child - Pugh de acuerdo a criterios clínicos y de laboratorio de estimación de la reserva hepática procede de la establecida con anterioridad por Child-Turcott para evaluar la mortalidad tras cirugía de shunt porto -cava.(19,20)

CRITERIO	CLASE A	CLASE B	CLASE C
Bilirrubina Sérica mg/100 mL	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albúmina Sérica g/100 mL	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Ascitis	Ninguna	Fácilmente controlable	No fácilmente controlable
Encefalopatía	Ninguna	Mínimas	Avanzada
Nutrición	Excelente	Bueno	Pobre
Tiempo de Protrombina (seg. > control)	1-4	4-6	>6
Riesgo Quirúrgico/mortalidad	5%	10%	50%

- o Anestesia local/regional asumiendo que el estado de coagulación es aceptable (Clase A).
- o Anestesia General (Clase B y C).  
Anestesia General con intubación endotraqueal para proteger la vía aérea y evitar la hipoxemia e hipercapnia y deben ser considerados la dosificación adecuadas de los fármacos anestésicos y relajantes musculares de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinamia en el hígado dañado .Utilizar Remifentanyl (opiode) y cisatracurio (relajante muscular) que no se metabolizan ni afecta la función hepática así como no modifican el flujo sanguíneo al hígado. (21)
- o Vigilar durante el mantenimiento de la anestesia la relación aporte /demanda de oxígeno al hígado.
- o Evitar la disfunción renal complicación postoperatorio en estos casos con adecuados fluidoterapia transoperatoria y monitorización de la diuresis cada hora si necesario aplicar (furosemda y manitol).  
Diversos autores plantean la utilización de Dopamina a dosis baja para protección renal y efecto antialdosterona.

### Postoperatorio.

- o Optimizar el intercambio gaseoso, función cardiopulmonar y tratamiento adecuado de la infección.
- o Evitar el disbalance entre suministro de oxígeno/demanda al hígado.



- o Los medicamentos antes de utilizarse deben ser analizados meticulosamente sobre su posible daño vs. beneficio.

## CONCLUSIONES

El número elevado de pacientes que acuden al quirófano y las graves alteraciones que presenta en los diferentes sistemas orgánicos hacen que la optimización de la situación general del paciente sea un eslabón importante en la reducción de la morbimortalidad postoperatorio. En la elección de la anestesia debemos tener en cuenta el estado de funcionamiento hepático así como las variaciones farmacocinéticas, farmacodinámicas, la repercusión sobre la función y hemodinámica hepática de los diferentes fármacos anestésicos.

En el postoperatorio se deben optimizar la función cardiopulmonar y mantener la adecuada relación aporte /demanda de oxígeno al hígado.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Sear J. Anatomy and physiology of the liver. En: Strunin L, Thompson S (ed). The liver and anesthesia. Clinical Anesthesiology. London, Bailliere-Tindal. 1992: 697-727.
2. Parks D, Gelman S, Maze M. Hepatic physiology. En: Miller R (ED). Anesthesia. New York. Churchill Livingstone. 1994; 649-62.
3. Aguilera L. Fisiología hepática. Efectos de la anestesia. En: Aguilera L, Alonso J, Arrízala A (ED). Actualizaciones en Anestesiología-Reanimación II. Barcelona MCR, 1989; 183-96.
4. Strunin L. Anesthetic management of patients with liver disease. En: Millard-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP eds. Wright's liver and biliary disease. London. Saunders 1992; 1381-93.
5. Coalson C. Hepatobiliary disease and anesthesia. En: Conn C (eds). Physiology and pharmacologic bases of anesthesia. Baltimore. Williams Walkins. 1996:395-420
6. Strunin L, Thompson S (ed). The liver and anesthesia. Clinical Anesthesiology. London: Saunders, 1992: 781-93
7. Cowman RE, Jackson BT, Grainger SL, Rthompson RPH. Effects of anesthetic agents and abdominal surgery on liver Blood flow. Hepatology 1991; 14: 1161-6-
8. Kainuma M, Fujiwara Y, Kimura N. Monitoring hepatic venous hemoglobin oxygen saturation in patients under-going liver surgery. Anesthesiology 1991; 74: 49-52.
9. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anesthesia and the liver Clinical Anesthesia 1992:1885-1214.
10. Rabanal Llevot. J. M., M. Gutiérrez García de los Salmones, J. Maguregui Ituño, I. del Moral Vicente-Mazariegos, J. R. Placer Martínez. Manejo anestésico del hepatópatas. Implicaciones anestésicas Act. Anest. Reanim. (Madrid) 2001.11. (2): 45-62
11. Mueller, Gerbard MD, Veyckermans, Francis, MD Carlier Marianne MD. Anaesthetic Consideration in progressive Familial intrahepatic cholestasis. CJA. 1995.42:1210
12. Hayes PC. Liver disease and drugs disposition. BJA. 1992; 68(5) :459
13. Frink E, Morgan S, Coetze A, Conzen P, Brown P. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 1992; 76: 85-90
14. Martin JL, Plevak DJ, Flannery D, Charlton M, Poterucha JL. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. Anesthesiology 1995; 83: 1125-9.
15. Ray, D. C, Drummon, GB. Halothane Hepatitis. BJA. 1991.67:12
16. Ziser A, Plevak, Wiesner RH, Rakela J, Offord K, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. Anesthesiology 1999; 90: 42-53
17. Olmedilla L, Pérez JM, Sanz J. Hepatopatías Agudas. Hepatopatías Crónicas. En: Manual de Medicina Preoperatoria. R Fraile, R de Diego, S Gago, I Garutti; ED Madrid, 1999; 323-35.
18. Friedman LS, Martin P, Muñoz SJ. Liver function tests and The objective evaluation of the patient with liver disease. En: Zakim D, Boyer TD eds. Hepatology: a textbook of liver disease, 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 1996; 791- 833.
19. Child CG, Turcott JG. Surgery and Portal Hipertensión, Major Probl Clin Surg. 1964; 302:1-85.
20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pletroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding esophagus

varices.Br J Surg;1973;60:646-9)

21. Dershwitz M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 89: 812-6.

---

Revisión del Dr. Martín de Frutos Herranz . Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos. España

La revisión realizada por la Dra. López Rodríguez resulta de interés fundamentalmente para el anestesiólogo que deba manejar el periodo perioperatorio de enfermos con función hepática alterada.

En su descripción, sobre una base muy escueta de fisiología hepática, abarca las alteraciones metabólicas y sus consecuencias derivadas de la afectación anatómica y funcional del órgano.

Desde el punto de vista didáctico, la bibliografía citada en el texto, facilita al lector ampliar la información en las fuentes utilizadas.

La clasificación de Child-Pugh, añade una puntuación a cada valor de bilirrubina, encefalopatía, ascitis, albúmina y protrombina, resulta de manejo habitual en la evaluación clínica del grado de insuficiencia hepática.

Por último, la redacción está muy bien sintetizada.

---

Revisión de Dra LdeF Ibañez-Valdés; Prof. H. Foyaca-Sibat . Universidad de Transkei. Umtata. África del Sur

Un artículo similar fue presentado por el mismo autor en el III Congreso Estudiantil Virtual de Ciencias Médicas "CEV 2002". A diferencia del aquel, en el presente artículo se señalan el peso del hígado, las características del flujo portal y se aclara que la clasificación de Child-Pugh proviene de la realizada anteriormente por Child-Turcott con lo que se reconoce el trabajo de Turcott sobre el tema.

El contenido, será de mucha utilidad para todos aquellos que tienen que ver con el manejo del paciente quirúrgico y trastornos hepáticos asociados, también será sin dudas de interés para internistas, médicos generales o de familia y otros interesados en el tema.



ISSN: 1697-090X

## RENOVASCULAR HYPERTENSION DUE TO RENAL ARTERY STENOSIS IN KLIPPEL-FEIL SYNDROME

Ibañez-Valdés LdeF. MD, Foyaca-Sibat H. MD.

Department of Family Medicine, and Department of Neurology. University of Transkei. Umtata. South Africa.

[lourdesdefatima@yahoo.com](mailto:lourdesdefatima@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):95-100.

[Inicio](#)  
[Home](#)

[Índice del  
volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific  
Committee](#)

[Normas para los  
autores](#)  
[Instruction to  
Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



---

[Review from Roberto Cuan Ravinal, PhD.](#) Departamento de Patología. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. USP-Ribeirão Preto. Brazil

[Review from Hélio Teixeira, MD. PhD.](#) Professor Titular e Livre Docente do Departamento de Clínica Médica. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia (MG). Brasil

---

**Key words:** Klippel-Feil syndrome, renal artery stenosis, and arterial hypertension.

### ABSTRACT

We report one patient with Klippel-Feil (KFS) syndrome, other associated anomalies, uncontrolled arterial hypertension, and renal artery stenosis. Because this patient underwent for surgical revascularization with unsuccessful result, all proposed way of treatments are revised, and we have hypothesized that probably for patients with KFS and unilateral renal artery stenosis, medical treatment with ACE inhibitors can provide more benefits than surgical revascularization or percutaneous transluminal angioplasty. We considered that those patients should be manage by a team of medical doctors being aware of their common associated anomalies, identifying all of them when it is possible then, making an integral evaluation of the each individual situation for establishing their medical priorities in order, and then address its treatments accordingly. If at this stage any surgical treatment is required, is important to bring those problems to the anesthesiologist's attention for a very careful manipulation of the neck and head during induction of anesthesia. The final results will be strongly related with the capacity of management of the underlying cardio-respiratory, renal, skeletal, urogenital, and nervous system problems. . We also propose the term of Klippel-Feil syndrome "Plus" for those patients with cervical vertebral fusion and many other associated deformities rather than to add new eponyms to the long list that already exist.

### KEY WORDS

Klippel-Feil syndrome; renovascular hypertension; renal artery stenosis.

### INTRODUCTION

We present a young patient with Klippel-Feil syndrome (KFS) plus a wide variety of other deformities, uncontrolled hypertension, and unilateral renal artery stenosis. The management of renal artery stenosis shows some controversial aspects that we will discuss in relation with the management of KFS.

Secondary hypertension due to renovascular diseases remains a leading of potentially correctable hypertension, and new advances in percutaneous trans-luminal angioplasty with stenting and in renovascular surgical techniques have driven interest in afford this problem trough those ways of treatment,<sup>1</sup> Surgical revascularization of renovascular disease feasible with a reasonable amount of morbidity and effective in controlling blood and preserving renal function in the majority of cases,<sup>2</sup> however in patients with KFS other consideration should be made.

KFS is a congenital malformation due to an abnormal fusion of two or more vertebral bodies at the cervical region, those cervical anomalies are due a failure of normal segmentation of cervical somites during the third and eight weeks of gestation. Most of the patients present with decrease flexion and extension of the neck and almost complete inability to rotate the neck that is short on examination, and a low hairline is always noted. KFS can present with various craniofacial and otolaryngological abnormalities e.g.

cleft lip and occasionally skeletal, urogenital or cardiovascular anomalies. Dominant and recessive forms of this heterogeneous syndrome have been classified into four KFS genetic classes;<sup>3</sup> combinations of KFS and vertebral artery dissection,<sup>4</sup> RAS and aneurysmatic dilatation of internal carotid artery in tuberous sclerosis<sup>5</sup> among other combinations have been reported.<sup>6 7 8 9</sup>

Sometimes neurological problems due to craniocervical junction anomalies like Arnold Chiari malformations type I, platybasia, or basilar invagination can be seen, also genito-urinary problems such as: hydronephrosis, renal ectopia, renal agenesis, horseshoe kidney, double collecting system, and bilateral tubular ectasies. Medical and/or surgical treatments are dependent upon the congenital anomalies present in the syndrome. Undiagnosed hidden anomalies are close related with poor prognosis, in other words: some hidden anomalies can be fatal.<sup>10</sup> From our knowledge in our patient there is a novel combination of problems no reported to the medical literature previously.

## CASE REPORT

A 15-years-old male patient from Mhlakulo Health Center is referred to Neurology Out Patient Clinic in Umtata General Hospital to complete some clinical investigations. At arrival the patient denied any complaint but is admitted because on the general physical examination some anomalies were observed. The patient was born as the fourth child to healthy non-consanguineous parents. The family history was unremarkable; pregnancy and birth were normal. When he was near the age of 4 years someone noticed "an elevation of the right shoulder" but no growth deficiency in stature is noticed. At admission his weight was 57 kg, his height 160 cm, and his head circumference 57 cm. On the face hypertelorism and mild micrognathia were observed, high narrow palate, bilateral microtia, short neck, and low hairline were also noticed. General examination also showed a remarkable chest asymmetry with scoliosis, muscle wasting on the left arm, hand, and wide separation between 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> finger (Figure 1)

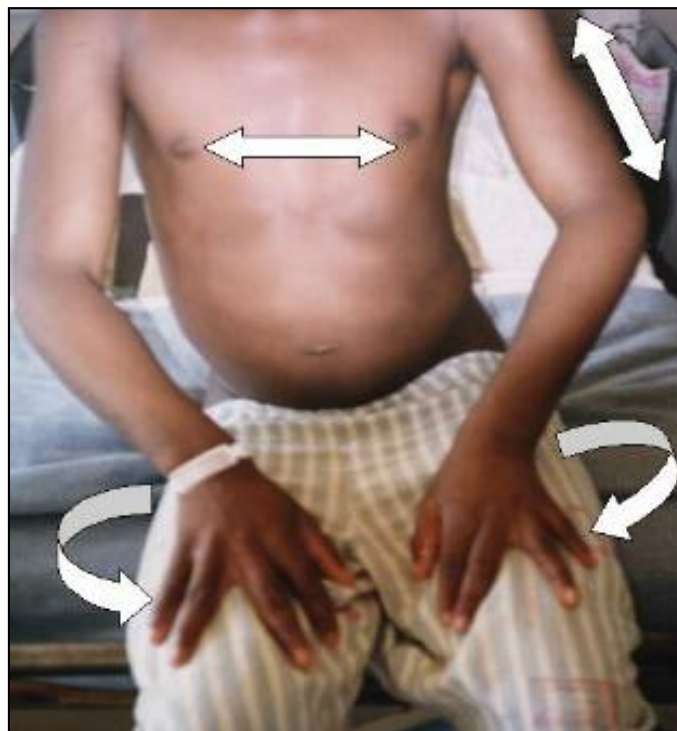


Figure 1 Shows some congenital anomalies described on the text (with patient written consent)

On the lower limbs: mild gigantism of the right big toe, lymphedema of the feet, port-wine stain and "birthmark"(cutaneous capillary malformations) were well defined, the nails and teeth were normal. He was well orientated and no language or speech problems were detected, recent memory and sensory attention were altered, and mild-moderate mental retardation were confirmed, motor system examination showed a decreased muscle power in proximal region predominantly with symmetrical hypotrophy on the left arm, and muscle wasting on the right suprascapular area. Apart from confirmed high blood pressure (174/135 mmHg), cardiac and respiratory systems showed unremarkable findings. Abdomen was prominent and the inferior border of the liver at 4 cm below the right inferior costal margin is palpated.

Complementary exams showed: normal full blood count, mild elevation of urea and normal electrolytes, glucose, liver function tests, thyroid function tests, and kidney function tests, within normal limits. Elevated plasma renin activity after captopril administration was confirmed, and radiographic studies showed vertebral fusion between C6-7, moderate scoliosis, Sprengel deformity (congenital supra-elevation of the scapula bone), left omovertebral bone, on X-rays of the craniocervical region, the superior border of the odontoid process of C2 is 6 mm above Chamberlain's line. CT Scan of the brain showed radiological signs of leucoencephalodystrophy on the cerebral hemispheres. CT angiography showed a right RAS (Figure 2); the patient was transferred to another hospital for surgical treatment of the stenosed artery without remarkable improvement of the arterial hypertension, and he died soon after it.

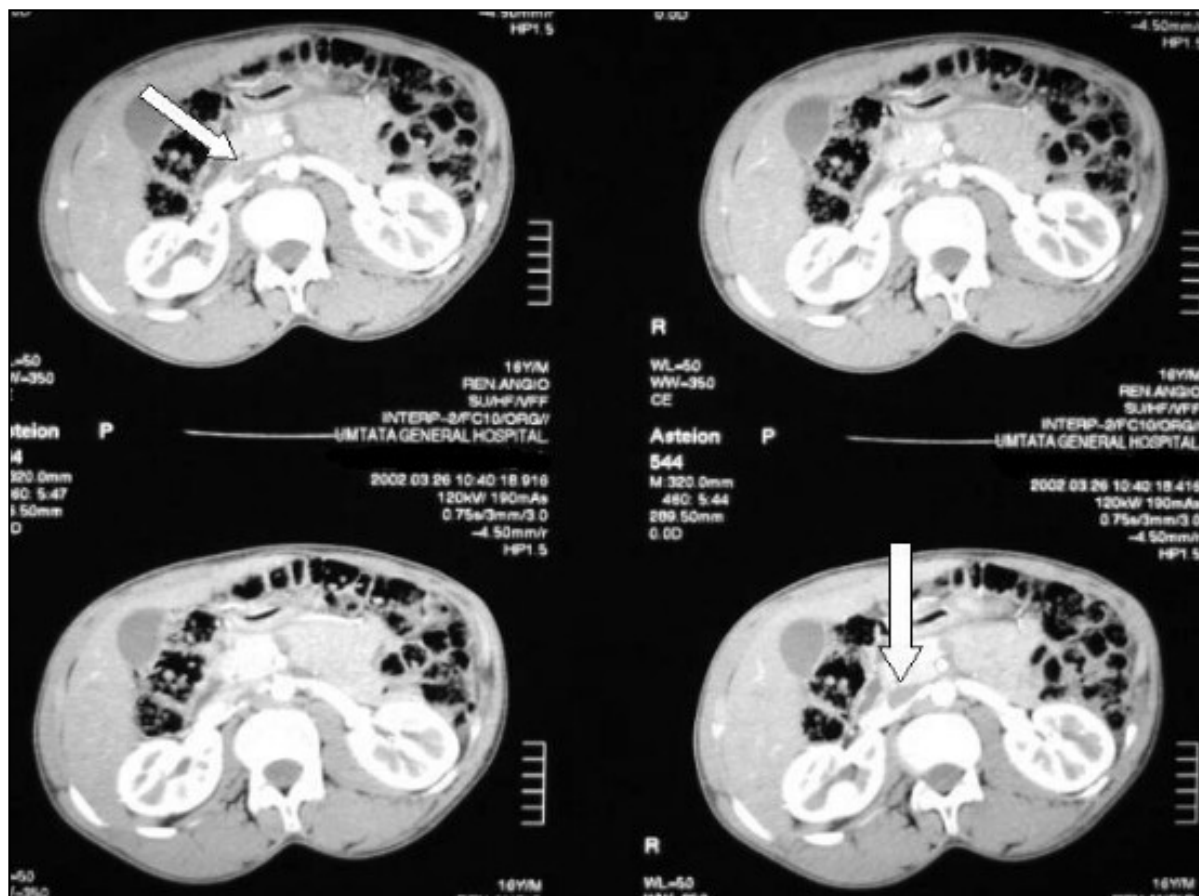


Figure 2: CT Angiography showing stenosis of the right renal artery (>75%)

#### *Ethical considerations*

Informed consent was obtained and confidentiality retained.

#### COMMENTS

##### *Differential diagnosis.*

Klippel-Trenaunay syndrome or Klippel-Trenaunay-Weber syndrome (KTWS) is generally accepted, when there are enlargement of the soft tissue, bony hypertrophy, port-wine stain, venous malformations and lymphatic abnormalities; in our patient we could not investigate arterio-venous fistulae by phlebography and arteriography because patient died after the surgical revascularization due to anesthetic and pulmonary complications. KTWS is an uncommon disease (only 310 cases have been published) due to a congenital malformation of the deep venous system with agenesis, hypoplasia or segmental atresia, the etiology is not clear however seems to be related with diffuse mesodermal abnormalities during fetal development and genetic mutations. In 1993, one patient with KTWS an associated renal artery aneurysm was reported.<sup>11</sup> We can not demonstrate any relationship between KFS and KTWS if there is any, but we know that KFS can be associated to similar problems or even other ones, reason why we prefer to nominate it as KFS "plus." We personally believe that it is an anecdotic coincidence.

Association of KFS with Sprengel deformity, omovertebral bone and abnormalities on the fingers had been described by Larson<sup>12</sup> in members of the same family, these authors considered it as a novel association or syndrome but we considered it is a different clinical manifestation of the same genetic disorder.

Alagille syndrome with associated renovascular hypertension should also be distinguished, the association of at least three of the following five abnormalities characterizes it: chronic cholestasis, peripheral pulmonary stenosis, vertebral arch defects, embryotoxon, and typical facies. Tubulointerstitial nephritis, renal tubular acidosis, and renal artery stenosis have been noted in Alagille syndrome but those typical features of Alagille syndrome have no been documented for our patient.

##### *Kidneys*

Abnormalities of the kidneys increase in frequency when there is auricular deformities (microtia), particularly when the patient is afflicted with other manifestations of facial underdevelopment; some patients have hypospadias or vaginal agenesis, and abnormalities of their renal collection systems. However, they can easily live with just one kidney, therefore to see patients with microtia and any life-threatening renal consequences from these system abnormalities is very uncommon, of course living with extremely high diastolic hypertension has a different prognosis.

### *Renovascular hypertension (RVHT) and RAS.*

Opposite situation, like postural hypotension in patient with cervical cord compression (C2-C3) and selective damage of the descending autonomic fibers due to craniocervical anomaly and KFS, has been reported.<sup>13</sup>

Approximately one-fifth of the South African population suffer of arterial hypertension (HTA); the national prevalence rate of 21% is equivalent to other industrialized countries and greater than many developing countries; nearly half South African population still rural and much of the African urban population now rapidly adopting Western lifestyle habits therefore prevalence rates will increase with time.<sup>14</sup>

RVHT refers to HTA that is caused by renal hypoperfusion due to a flow-limiting vascular stenosis and is corrected by either surgical or percutaneous revascularization

Its important lies in the fact that it is potentially correctable, thus, it is imperative that patients at highest risk for RVHT be selected from the hypertensive population. RVHT must be distinguished from RAS since one condition frequently exists without the other and the presence of both renovascular disease and HTA does not necessarily implicate causality. In true RVHT, the kidneys takes charge of blood pressure and will do what it takes to push blood pressure high enough to force blood through the blocked artery. This can be diagnosed with functional test that measure glomerular filtration rate before and after blockade of renin-angiotensin system with ACE inhibitors.<sup>15</sup>To approach that differentiation is recommended to consider that RAS is merely the presence of anatomic stenosis of the renal artery (usually > 70%), whereas true renovascular hypertension is that anatomic diagnosis coupled with renin-dependent hypertension.

Ideally, the hypertension should be ameliorated by correction of the renal artery stenosis. The predictive value of any screening test is a function of the accuracy (sensitivity/specificity) of the test and the prevalence of the disease within the population screened. Sensitivity refers to the probability that a test will be positive when it is applied to a person with a disease. Specificity refers to the probability that a test will be negative when applied to a person free of disease. Provocative captopril tests should be applied only to hypertensive patients thought to have a moderate suspicion of RVHT based on the usual clinical clues.<sup>16</sup>

### *Pathophysiology of RAS.*

RVHT results when a vascular stenosis leads to renal ischemia and elevation of renin release from the affected kidney, that constriction of the renal artery leads to a cascade of important hemodynamic and humoral events within the affected kidney. If RAS is significant, a reduction in ipsilateral renal artery perfusion pressure occurs that stimulates renin release from the juxtaglomerular apparatus and augments intrarenal angiotensin II production. In the peripheral circulation, angiotensin II promotes systemic vasoconstriction and aldosterone secretion with its attendant sodium retention. The increase in total peripheral resistance and salt retention may contribute to an elevation of mean arterial blood pressure. Within the affected kidneys, the angiotensin II-dependent renal vasoconstriction attenuates the fall in renal blood flow and also affects the glomerular filtration rate by modulating vascular tone of the afferent and efferent renal arterioles. Angiotensin II preferentially increases resistance of the efferent arteriole to maintain transcapillary pressures within the glomerulus that maintain the glomerular filtration rate of the affected kidney.

ACE inhibition interrupts the renin-angiotensin-aldosterone system pathway by preventing the conversion of the decapeptide angiotensin I to the octapeptide angiotensin II such that the vasoconstrictor and aldosterone-stimulating effects of angiotensin II are blocked. ACE inhibition acts as a pharmacological tool to investigate the role of angiotensin II in the pathophysiology of RAS on systemic hemodynamics and assessing a potential plasma renin activity response to ACE inhibition.<sup>16</sup>

Currently captopril renography seems to be more sensitive and specific screening test than the captopril plasma renin activity test,<sup>16</sup> mainly if it is in excess of 90 % or even more but unfortunately that test is not available in our region at the present moment.

### *Treatment options*

The optimal treatment for arterial hypertension due RAS is still a controversial problem. Current treatment options are medical therapy (angiotensin convertin enzyme inhibitors), percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting, and surgical reconstruction. Some experts favor surgical revascularisation because of occasional angioplasty failure and the risk of deterioration of renal function after angioplasty.<sup>17</sup> Has been clearly established that for those patients who have atherosclerotic RAS with normal or mildly impaired renal function, primary angioplasty was not more effective than antihypertensive drugs alone for reducing blood pressure or limiting disease progression.<sup>18</sup>

However has been accepted that angioplasty and stenting of stenosed renal arteries normalizes renin secretion by both treated and contralateral kidneys, and improve the function of the treated kidney, but for young patients with non-atherosclerotic RAS the chance for reducing blood pressure by angioplasty is and is not certain; considering that other vascular lesions could be present (Takayasu's disease) is not, however when there is not coexisting renal parenchyma disease, when there is not progression to renal artery occlusion, no loss of renal mass, and no result in renal failure, those patients respond to angioplasty.<sup>19</sup> Paulsen et al performed 591 renal angioplasties in 419 patients with significant renal artery stenosis with better results in patients with fibromuscular dysplasia and concluded: angioplasty can be done in selected patients.<sup>19</sup>

Because renovascular hypertension remains raised despite surgery, although antihypertensive consumption declines some authors have postulated that uncorrected media/lumen ratio in resistance arteries does not cause hypertension,<sup>20</sup> Prevalence of secondary hypertension remains unknown and severe hypertension due to RAS and an associated KFS had not been before-cited; to the best of our knowledge this is the first report on this type of association in the medical literature.

Surgical reconstruction of the stenosed renal artery take time under anesthesia and the patient's body is forcibly moved in turning maneuvers including the head and neck for inducing anesthesia therefore risk of provoke complications increase with, mainly in

those patients who the 100 % of underlying problems had not been previously identified. It is important to realize that if the congenital anomalies are picked up at an early stage, the damage is less harsh during intervention. Although the following situation has not been reported yet if any patient with bilateral renal artery stenosis (ACE inhibitors are contraindicated) undergo for surgery then anesthetic consideration should be discussed.<sup>21</sup> for patients with KFS and unilateral renal artery stenosis the treatment of choice should be medical with ACE inhibitors because the high risk of anesthetic complication for patients with KFS among other reasons before mentioned. We also propose the term of Klippel-Feil syndrome "plus" for those patients with cervical vertebral fusion and other associated deformities rather than to add another eponym to the long list that already exist.

#### Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Mrs. Lourdes Margarita Guillermina Valdes Perez for her contributions.

#### REFERENCES

1. Nally JV, Barton DP. Contemporary approach to diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. *Urol Clin North Amer* 2001;28(4):781-791.
2. Koyanagi T, Nonomura K, Takeuchi I, Watari Y, Seki T, Kakizaki H. Surgery for renovascular diseases: a single-center experience in renovascularizing renal artery stenosis and aneurysm. *Urol Int* 2002;68(1):24-31.
3. Clarke RA, Well D, Yip M. KFs Class Klippel-Feil syndrome. *Amer J Hum Genet* 1995;57(6):1364-1370.
4. Hasan I, Wapnick S, Kutscher L, Couldwell T. Vertebral arterial dissection associated with Klippel-Feil syndrome in a child. *Childs Nerv Syst* 2002; 18(1):67-70.
5. Patzer L, Basches S, Misselwitz J. Renal artery stenosis and aneurysmatic dilatation of arteria carotis interna in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Nephrol* 2002;17(3):1193-196.
6. Thomsen M, Krober M, Scheider U, Carsten C. Congenital limb deficiencies associated with Klippel-Feil syndrome. *Act Orthop Scan* 2000; 71(5):461-465.
7. Fragoso R, Cid-Garcia A, Hernandez A, Nazara Z, Cantu JM. Frontonasal dysplasia in the Klippel-Feil syndrome: a new associated malformation. *Clin Genet* 1982;22:170-273.
8. Clarke RA, Davis PJ, Tonkin J. Klippel-Feil syndrome associated with malformed larynx; case report. *Ann Otol Rhinol Laryng* 1994;103:201-207.
9. McGaughran JM, Kuna P, Das V. Audiological abnormalities in the Klippel-Feil syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79:352-355.
10. Curcione DO, Mackenzie W. Klippel-Feil syndrome. Available online: [http://www.gait.udel.edu/res695/homepage/pd\\_ortho/educate/clincase/klipfeil.htm](http://www.gait.udel.edu/res695/homepage/pd_ortho/educate/clincase/klipfeil.htm)
11. Ogden CW, Jackson JE. The Klippel-Treanunay syndrome associated with renal artery aneurysm. *Br. J. Urol* 1993;71(5):617-618.
12. Larson AR, Josephson KD, Pauli RM, Optiz JM, Williams MS. Klippel-Feil anomaly with Sprengel anomaly, omovertebral bone, thumb abnormalities, and flexion-crease changes: novel association or syndrome? *Am J Med Genet* 2001;101(2):158-162.
13. Misra UK, Kalita J, Kapoor R. Postural hypotension in a patient with cervical myelopathy due to craniocervical anomaly. *Clin Auton Res* 1997 ;7(5):223-226.
14. Steyn K, Thomas AG, Bradshaw , Laubscher R and Fourier J. Hypertension in South Africa adults: results from the Demographic and Health Survey, 1998. *Journal of Hypertension* 2001;19:1717-1725.
15. Spence JD. Treatment options for renovascular hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(4):411-416.
16. Nally JV, Barton DP. Contemporary approach to diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. *Urol Clin North Amer* 2001;28(4):781-791.
17. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H. et al The effect of ballon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2002;342:1007-1014.
18. Edwards JM Zaccardi M, Strandness DE. A preliminary study of the role of duplex scanning in defining the adequacy of treatment of patients with renal artery fibromuscular dysplasia. *Vasc Surg* 1992;15:604-609.
19. Paulsen D, Klöw NE, Lien B, Fauchald P. Treatment of renal artery stenosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121(28):3264-3269.

20. Greener M. Renovascular hypertension remains raised following surgery. Available at:  
<http://www.cardiosource.com/journal/journal/article?acronym=CARRS%format=abstract&uid=PHS00086636301003662>.

21. Sukanya M, Gombar KS, Charu D, Das A. Anesthetic management of a patient with Klippel-Feil syndrome. J Anesth 2001;15:53-56.

---

Comment Reviewer Prof. Roberto Cuan Ravinal. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. USP-Ribeirão Preto. Brazil

Patients with Klippel-Feil Syndrome may be at increased of risk of significant genitourinary tract anomalies as ectopic kidney and renal agenesis, and have increase chance of developing nephrolitiasis.

In this paper the authors describe one patient with Klippel-Feil Syndrome, renal artery stenosis, uncontrolled arterial hypertension and other associated anomalies.

---

Comment Reviewer Prof. Hélio Teixeira. Professor Titular e Livre Docente do Departamento de Clínica Médica. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia (MG). Brasil

Anomalias arteriais, como estenose de artéria subclávia<sup>1</sup>, aneurisma de artéria renal<sup>2</sup> e coarctação de aorta<sup>3</sup>, são descritas em pacientes portadores de síndrome de Klippel Feil, ao lado de outras malformações congênicas.

O presente artigo relata o primeiro caso de estenose de artéria renal com hipertensão renovascular associado à síndrome de Klippel Feil. O paciente foi a óbito após cirurgia para correção da estenose renovascular.

A lesão da coluna cervical - característica desta síndrome - pode dificultar o procedimento da anestesia geral<sup>4</sup>, além de favorecer o surgimento de seqüelas neurológicas definitivas secundárias a pequenos traumas em nível cervical<sup>5</sup> nesses pacientes.

#### REFERENCES:

1. Indian J Pediatr 2002 May;69(5):441-2
2. Br J Urol 1993 May;71(5):617-8
3. Cardiovascular Pathol 2003 Mar-Apr;12(2):115-7
4. Anesth Analg 2001 Feb;92(2):514-6
5. BMC Fam Pract 2002 Apr11;3(1):6





## MANTENIMIENTO DEL DONANTE DE ÓRGANOS

Alejandro Areu Regaterio MD

UCI. Hospital "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana, Cuba

[marlesof @ infomed.sdl.cu](mailto:marlesof@infomed.sdl.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):101-107.

ISSN: 1697-090X

[Inicio](#)  
[Home](#)

[Índice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



---

[Revisión de Ramón Díaz-Alersi](#). Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Revisión de Arturo Zabalegui Pérez](#). Coordinador de Trasplantes. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos.

---

### INTRODUCCIÓN:

Todo trasplante es una indicación terapéutica resolutoria y eficaz en los estadios funcionales terminales e irreversibles de enfermedades, cardiovasculares, hepáticas, pulmonares, renales y pancreáticas. Las unidades de cuidados progresivos se han convertido en las unidades generadoras de donantes de órganos por lo que los especialistas que en ellas trabajan deben estar preparados para proporcionar un óptimo cuidado a los donantes potenciales considerando dentro de esta categoría a todo paciente cuyo estado neurológico se deteriore de forma que sea previsible la muerte cerebral. El mantenimiento del cadáver en muerte encefálica y a corazón latente es sustancialmente diferente al mantenimiento del paciente en estado crítico. En el donante de órganos hay pérdida completa del control del encéfalo sobre el organismo incluidas las funciones vitales, la muerte encefálica implica el cese permanente del flujo sanguíneo y ello condiciona la necrosis encefálica que ocurre de forma similar cronopatológicamente a la que sucede en el cadáver a pesar que el donante se mantenga con una correcta oxigenación y una adecuada perfusión del resto de los órganos lo que implica la aparición de una serie de complicaciones que son inherentes a este estado.

### DESARROLLO.

Para el mantenimiento del donante es necesario monitorizar una serie de parámetros que, en general no varían mucho de los habitualmente ya establecidos en el paciente antes de diagnosticarse la muerte encefálica estos son:

- EKG continuo.
- Control horario de la diuresis.
- Monitorización de la temperatura corporal.
- Control de la oxigenación arterial por pulsioximetría.
- Monitorización de la tensión arterial.
- Control de la PVC y de la PCP, esta última si se encuentra con perfusión de noradrenalina, PEEP, o se plantea la donación pulmonar.
- Control periódico de parámetros sanguíneos como: Hto, glicemia, electrolitos, gases arteriales, osmolaridad y otros.

**Objetivos:** Las condiciones ideales del mantenimiento del paciente y por tanto nuestros objetivos son:

- Temperatura corporal mayor de 35°C.
- Frecuencia cardiaca sobre 100 latidos/minutos.
- TA sistólica mayor de 100mm de Hg.
- PVC 10-12 cm. de H2O. Donante de pulmón menos de 10 cm. de H2O
- PCP 8-14mm de Hg.
- Diuresis mayor de 1ml/kg/h.
- Gasometría arterial: Ph: 7,35-7,45. PaCO2: 35-45 mm de Hg PaO2: Mayor o igual a 100mm de Hg.

**Principales problemas relacionados con la muerte encefálica**

**Alteraciones hemodinámicas:**

**Hipertensión Arterial:** Su aparición suele ser transitoria y asociarse a los fenómenos que se desencadenan durante el desarrollo de la muerte encefálica. Lo habitual es que no precise tratamiento, solo cuando persista excesivamente alta se recomienda el uso de hipotensores para evitar el daño cardiaco o renal. Fármacos de acción rápida y corta vida media como los betabloqueadores de acción corta nos permitirán un control rápido de esta situación.

**Hipotensión arterial:** Fenómeno más frecuente y de carácter permanente en el donante de órganos. Conseguir una estabilidad hemodinámica que permita la perfusión y funcionamiento de los órganos del donante es de vital importancia ya que se ha mostrado como factor determinante de su viabilidad una vez trasplantados. Es expresión clínica de:

- Hipovolemia, por restricción hídrica, pérdidas hemáticas, tratamiento antiedema cerebral, poliuria, pérdidas por hipertermia, etc.
- Vasodilatación periférica en relación con la pérdida del tono vasomotor (shock neurogénico).
- Disfunción ventricular izquierda que puede ser multifactorial en relación con el aumento del consumo de oxígeno miocárdico.
- Trastornos endocrinos que comprometen su estabilidad como son la diabetes insípida y la diuresis osmótica.

Aunque la recomendación habitual es mantener la TA sistólica entre 90-100 mm de Hg no debemos tomarlo como dato aislado. Otros indicadores de adecuada perfusión tisular son la diuresis, el gasto cardiaco, el consumo de oxígeno entre otros.

Las prioridades de actuación serán:

**Aporte de líquidos:**

La cantidad y calidad vendrán condicionadas por el volumen de pérdidas, ionograma y niveles de hemoglobina.

Los ajustes del aporte deben ser controlados horariamente porque un aporte volumen generoso es útil para mantener un buen flujo renal pero pueden comprometer la donación cardiaca, hepática y pulmonar.

Sigue la controversia sobre el tipo de líquido a utilizar para corregir la hipotensión, especialmente cuando hay que infundir rápidamente grandes volúmenes. Pero debemos recordar que:

- Las pérdidas hemáticas deben reponerse hasta lograr un Hto de 30% o una Hb de 10 g/l
- El uso de soluciones coloidales de forma exclusiva se ha visto asociada a necrosis tubular aguda postrasplante renal.
- En presencia de hiponatremia o hiperglicemia se preferirá solución salina
- Las hipernatremias con normoglicemia se corregirán mejor con soluciones glucosadas o con baja concentración de sodio.

Es importante recordar que las muestras sanguíneas se deberán tomar antes de la hemodilución

para que los resultados sean adecuados.

#### Apoyo inotrópico:

Si se logra conseguir normovolemia (PVC 10-12 cm de H<sub>2</sub>O, PCP 8-14 mm de Hg) y persiste hipotensión esta indicado iniciar el apoyo inotrópico:

- De elección se iniciara tratamiento con Dopamina intentando no sobre pasar los 12mcg/kg/min. Con ella mejoramos la perfusión sistémica y la contractilidad evitando la vasoconstricción y las lesiones isquémicas.
- Si sospechamos que la causa de la inestabilidad es una situación de bajo gasto cardiaco resultara beneficioso el uso de Dobutamina
- Si no mejora la TA se recomienda ajustar tratamiento tras monitorización con catéter de Swan-Ganz y puede ser necesario el uso de noradrenalina para ajustar las resistencias vasculares sistémicas. En estos casos se asociara dopamina para mejorar el flujo renal y se vigilara la aparición de hiperglicemia.
- Cuando la adrenalina se utiliza para sustituir a la noradrenalina porque se precisa dosis muy altas o su uso es muy prolongado y hay que mejorar la perfusión hepática también se asociara dopamina a dosis bajas
- La necesidad de dosis elevadas de dopamina y otras catecolaminas debe ser informado al equipo de trasplante que asumirá la decisión final sobre la viabilidad de los órganos a trasplantar.

#### Arritmias

La aparición de arritmias cardiacas también puede ser una complicación del donante de órganos secundario a alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido básico, la isquemia o contusión miocárdica, la hipotermia, la hipoxemia, la infusión de catecolaminas y la injuria cerebral entre otras. El tratamiento esta en relación con la causa y rara vez se usan antiarrítmicos a no ser en la fase final donde pueden aparecer arritmias refractarias. Se recomienda usar bretilio para las arritmias ventriculares por hipotermia, la lidocaina también suele ser efectiva.

Si aparece bradicardia se puede requerir de drogas cronotropicas como isoproterenol, dopamina, adrenalina o incluso el uso de marcapaso EV si fuera necesario. Nunca existirá respuesta a la atropina por pérdida de la inervacion simpática.

#### Parada Cardiaca:

Si se produce parada cardiaca se iniciaran las maniobras de RCP básica y avanzada según los protocolos habituales solo que no se utilizara ATROPINA. Si fuera irreversible se valorara la posibilidad de donación a corazón parado de hígado , riñones y tejidos siempre que se disponga de un equipo extractor con experiencia en estos casos y se encuentre presente en esta situación el tiempo de isquemia caliente es mínimo.

Finalmente la visión microscópica del órgano y si es preciso la biopsia, determinaran su uso.

#### Control de la ventilación:

El manejo del donante de órganos exige el uso de ventilación mecánica controlada para garantizar una función pulmonar optima manteniendo un adecuado intercambio de gases y una oxigenación eficaz de todos los órganos y tejidos, siendo también objetivos del manejo de la ventilación evitar el acumulo de secreciones y la aparición de atelectasias, prevenir el edema y la congestión pulmonar y los posibles daños de la vía aérea con relación a su manipulación.

Para ello mantendremos una Po<sub>2</sub> sobre 100mm de Hg y una saturación de oxigeno de la Hb superior a 95% . Si se valora la donación pulmonar el cuidado debe ser "exquisito" manteniendo siempre una FiO<sub>2</sub> por debajo de 0.5%, valores mayores favorecen el aumento del shunt intrapulmonar y la fibrosis, también los niveles de P.E.E.P utilizados no serán mayores de 5cm de H<sub>2</sub>O pues inducen daño pulmonar y favorecen alteraciones hemodinámicas que deterioran la perfusión del resto de los órganos y tejidos y con estos niveles evitamos el colapso alveolar, controlaremos la volemia manteniendo una PCP menor de 12 mm de Hg y evitaremos el barotrauma manteniendo Pr alveolares bajas menores de 30 cm de H<sub>2</sub>O.

La PCO<sub>2</sub> debe mantenerse dentro de limites normales es decir nunca mayor de 45 mm de Hg o menor de 35mm de Hg, rango de normocapnea, para lograr esto será necesario aumentar el espacio muerto pues la producción de CO<sub>2</sub> esta disminuida, la hiperventilación se debe evitar pues favorece la

aparición de arritmias al irritar el miocardio. En caso de aparecer hipotermia hecho frecuente en el donante entonces se preferirá mantener un rango de alcalosis respiratoria pues esta aparecerá como fenómeno fisiológico (fenómeno alfa-stat) propio de animales poiquilotérmicos, forma en la que se comporta el donante, disminuyendo esta el umbral de fibrilación el que se asocia a la hipotermia.

#### Alteraciones electrolíticas:

Las alteraciones electrolíticas son frecuentes y responden a diferentes causas. La hipernatremia es generalmente secundaria al uso de soluciones con alto contenido de sodio y la deshidratación entre otras causa, cuando los niveles de sodio son mayores de 160mol/l sospechar disfunción hepática. La hiponatremia puede responder al uso de soluciones hipotónicas, disfunción renal y/o alteraciones metabólicas como pueden ser el hipotiroidismo y la insuficiencia adrenal. La hipopotasemia y la hipomagnesemia resultan peligrosas y guardan relación con las pérdidas por la sonda nasogastrica y el uso de diuréticos fundamentalmente. En el caso del Mg el uso de catecolaminas aumenta su uso como cofactor en diferentes reacciones metabólicas lo que también contribuye a su disminución. Se puede asociar disminución de las concentraciones de fósforo y calcio las que son secundarias a la sobrecarga de volumen, la hiperventilación, el tratamiento con diuréticos y el uso previo de esteroides en algunos casos. En todos los casos el tratamiento debe encaminarse a resolver la causa que desencadena el trastorno así como a la reposición eficaz de los diferentes electrolitos lo que justifica el seguimiento periódico de las concentraciones en sangre de cada uno de ellos.

#### Oliguria:

En presencia de un ritmo diurético menor de 0,5ml/kg/h que no responde a la reposición de volumen y el ajuste de la TA, se recomienda utilizar diuréticos (furosemida) o dopamina a dosis bajas. En algunos casos puede ser necesario el uso de manitol.

#### Poliuria:

Ritmo diurético mayor de 3ml/kg/h. Es la más habitual en la situación de muerte encefálica y sus causas más frecuentes son:

- Diuresis osmótica por tto previo con manitol o suero hipertónico o, la presencia de glucosuria.
- Diabetes insípida.
- Excesivo aporte de volumen.

Las complicaciones metabólicas relacionadas con el desbalance hormonal son frecuentes en el donante de órganos.

La diabetes insípida relacionada con la secreción inadecuada de hormona antidiurética (A.D.H.) siempre será sospechada cuando el ritmo de diuresis sé mayor de 4ml/Kg/h con una densidad urinaria menor de 1005 y un sodio <10 y la aparición de hipernatremia en el plasma así como hipertonicidad de este. Para el tratamiento de esta inicialmente repondremos líquidos a expensa de dextrosa al 5% o solución salina al 0.45%, de la diuresis ser mayor de 5\_7 ml /Kg/h entonces debe considerarse el uso de desmopresina y/o vasopresina.

Para el tratamiento de esta inicialmente repondremos líquidos a expensa de dextrosa al 5%, de la diuresis ser mayor de 5-7 ml /Kg/h entonces debe considerarse el uso de vasopresina y/o desmopresina.

#### Las dosis recomendadas son:

- Vasopresina acuosa: 2-5 u por vía S.C o I.M c/ 4-6h
- 1-2mU/kg/h en infusión continua E.V diluyendo 1amp de 10 u en 500ml de solución salina (se prefiere pues hay menos efectos adversos).

La vasopresina oleosa se reserva para el tratamiento de la diabetes insípida a largo plazo. Desmopresina o dDAVP análogo sintético de la vasopresina con mayor potencia antidiurética y menos efectos presores:

5-10mcg por vía intranasal, (spray)

Se puede utilizar S.C o I.V dos veces por día a 0.5-1mcg de una solución de 4mcg/ml, pues existe en preparación para uso parenteral

**Su uso debe ser precoz ya que la poliuria reduce el gradiente de concentración en la medula renal y con ello reducir la respuesta a la vasopresina. Dosis mayores pueden causar daño isquémicos en los órganos transplantables debido a su efecto vasoconstrictor.**

**La presencia de hiperglicemia es otra posible complicación del donante de órganos y su origen es multifactorial relacionada fundamentalmente con los niveles altos de catecolaminas, la reposición de volumen a expensas de soluciones dextrosadas, la hipotermia, el tto previo con corticoides y la disminución de la secreción endógena de insulina, este estado favorece la hipertonicidad plasmática, la acidemia metabólica, la cetosis, la poliuria osmótica, la deshidratación y la disminución de electrolitos.**

**El tratamiento será con insulina simple recomendándose su uso en infusión continua por vía EV a una dosis de 0,5- 7 UI/h según se comporten los niveles de glicemia debiéndose mantener preferiblemente sobre 200mg% en el caso de posible uso del páncreas como órgano a transplantar. La administración de insulina por vía sc puede ser errática.**

**La disfunción del tiroides y su relación con el deterioro hemodinámico no es consistente por lo que la administración de hormonas tiroideas al donante multiorgánico no es practica general. La disminución del numero de receptores de t3 del miocardio tras la muerte cerebral se asocia a daño isquémico miocárdico recomendándose en el donante de corazón la administración de 200mcg de t3.**

**La función suprarrenal parece estar relativamente bien preservada y la deficiencia de cortisol con niveles inferiores a 50mmol/l es inusual por lo que la administración rutinaria de esteroides no esta recomendada. En caso de sospechase o confirmarse el déficit de esteroides se administraran como tratamiento sustitutivo y la dosis recomendada es 100mg/h de cortisol.**

#### **Control de la temperatura:**

**Una vez que se produce la muerte cerebral hay pérdida de los mecanismos termorreguladores y el donante se vuelve poiquilotérmico condición que favorece la hipotermia a la que colabora la falta de actividad muscular y la vasodilatación periférica.**

**Esta condición predispone a la aparición de arritmias cardiacas que pueden llegar a ser refractarias, también favorece una diuresis desmedida por la perdida del gradiente tubular de concentración, acompañándose también de trastornos de la coagulación y desviación de la curva de disociación de la Hb a la izquierda que reduce la liberación de O2 a los tejidos. Es por ello que para evitar que aparezca debemos calentar al paciente y su entorno usando lámparas, apagando el sistema de aire acondicionado, puede ser necesario el uso de mantas térmicas y aislamiento, los líquidos a infundir deben ser calentados y al circuito del ventilador debe añadirse un humidificador.**

#### **Control de la coagulación:**

**La liberación de agentes fibrinolíticos o activador del plasminógeno desde el lecho necrótico, la politransfusión, las grandes perdidas hemáticas, la hipotermia, son las causas desencadenantes de la coagulopatía la que puede persistir a pesar de un tratamiento sustitutivo adecuado con hemoderivados (concentrado de plaquetas 1u/10Kg de peso, plasma fresco 15ml/Kg de peso) y el uso de antitrombina III (70U/Kg de peso de inicio y 7u/Kg de mantenimiento) es por esta razón que se recomienda una extracción precoz de los órganos a utilizar. En ningún caso se recomienda el uso de Ac Epsilonaminocaproico pues eleva el riesgo de trombosis intravascular en los órganos donados. El uso de concentrado de hematíes esta indicado solo para llevar a valores normales la cifra de Hto. Si el recuento de plaquetas esta por debajo de 50000 se debe tener preparadas plaquetas de ser necesario su uso en la extracción.**

#### **Control de las infecciones:**

**El uso de antimicrobianos será específico ante una infección documentada o la sospecha elevada de sepsis, se deben evitar las drogas nefrotóxicas y siempre se debe tener en cuenta los posibles patógenos y su comportamiento microbiológico en la unidad, la virulencia en los transplantados y los órganos que serán utilizados.**

**Se deben tomar muestras para estudios microbiológicos según criterio medico.**

**Las maniobras encaminadas a proteger de la infección a un paciente de UCI deben mantenerse tanto en el mantenimiento como en la extracción de los órganos.**

### **Conclusiones**

**El uso exitoso de los órganos del donante requiere soporte continuado de la función cardiaca, adecuada perfusión tisular y el uso de ventilación mecánica. Una vez que se produce la muerte encefálica es cuestión de horas el deterioro somático del donante que culmina en parada cardiaca. La anticipación a estas secuelas, los cuidados generales al donante y una reorientación de los esfuerzos terapéuticos desde el énfasis en la resucitación cerebral y el balance hídrico negativo hacia la expansión de volumen intravascular y el mantenimiento de la oxigenación y perfusión tisular constituyen los objetivos fundamentales del mantenimiento del donante.**

### **BIBLIOGRAFIA**

**Bodenham A, Park GR: Cuidados del donante de varios órganos. Intensive Care Med 1989, 15:328-336.**

**Escudero D, Otero J, Manalich M, Velasco J, Sanchez Miret JI: Mantenimiento del donante de órganos. Nefrologi, 1991, 21 (suppl 1):81-85.**

**Escudero D, Otero J, Taoaboadá F: Mantenimiento del donante de órganos en muerte cerebral. En: Donación y trasplanta en cuidados intensivos. Barcelona. Ed MCR, 1993:35-47.**

**Llau JV, Vicente R, Ramos F, Alepuz R, Montero R: Selection and maintenance of lung donors. Rev Esp Anestesiol Reanim 1995, 42:51-47.**

**López Navidad A, Kulisevki j, Caballero F: El donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo. Springer-Verlag Ibero. 1997.**

**Muerte Encefálica en U.C.I (I). Número monográfico. Med Intensiva 2000, Vol 24, #3.**

**Muerte Encefálica en U.C.I (II). Número monográfico. Med Intensiva 2000, Vol 24, #4.**

---

**Comentario de Ramón Díaz-Alersi. Hospital Puerto Real. Cádiz. España**

**Los cambios fisiopatológicos que siguen a la muerte encefálica constituyen una cadena de acontecimientos no completamente conocidos, pero que conducen irremediamente hacia el deterioro y posterior cese de las funciones de todos los órganos y sistema del organismo, como reflejo de la pérdida del control central y, fundamentalmente, de las funciones del tronco cerebral. Una vez diagnosticada la muerte cerebral, se hace necesario el mantenimiento temporal de las funciones de los órganos durante el tiempo suficiente para hacer efectiva la donación.**

**A diferencia del paciente vivo, las decisiones, ya no terapéuticas, van encaminadas a preservar el buen estado de los órganos que se pretenden extraer y trasplantar, los objetivos no son los mismos que cuando el paciente estaba aún vivo. Los órganos que más frecuentemente se convierten en objeto de nuestra protección son los riñones, el corazón, el hígado y los pulmones. No obstante, el organismo sigue funcionando como un conjunto aunque haya perdido el control unificador del sistema nervioso, por lo que el empeoramiento de la función de un órgano da lugar al deterioro de la de los demás. La cadena de acontecimientos que se desencadenan tras producirse el cese de la actividad cerebral conduce a cambios en el medio interno que se producen bruscamente y que pueden desbordar al intensivista si no hay una cuidadosa planificación previa, por ello se utilizan protocolos de atención al posible donante que tienen en cuenta todos los aspectos de inestable homeostasis y se nutren de los conocimientos previos acumulados, que cada vez son mayores.**

**En este artículo, el Dr. Areu nos describe la monitorización necesaria y los objetivos fisiológicos del mantenimiento del donante. Esto ha de conjuntarse con las determinaciones analíticas y anatomopatológicas necesarias para garantizar el buen estado de los órganos.**

---

**Comentario de Arturo Zabalegui Pérez. Coordinador de Trasplantes. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos.**

**El trasplante de órganos y tejidos, es la única alternativa actual para un número creciente de pacientes afectados por enfermedades que producen una lesión irreversible de dichos órganos o tejidos. España ha experimentado un notable desarrollo en este campo sanitario, lo que ha motivado que el "Modelo Español" se haya convertido en un referente para muchos países del mundo. Estos buenos resultados se apoyan en la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (1989) y de la especialidad de Medicina Intensiva (1970), hechos que han conseguido el fortalecimiento de los puntos más débiles de la cadena de donación como son: la detección-mantenimiento del potencial donante de órganos y el dominio de la compleja organización que requiere esta actividad.**

**El artículo del Dr. Areu trata sobre uno de estos puntos clave de la cadena de la donación de órganos: el mantenimiento del potencial donante de órganos. Se destaca como una vez instaurada la muerte encefálica, la destrucción del cerebro y tronco-encéfalo provoca una cascada de acontecimientos que conducen fundamentalmente a: inestabilidad hemodinámica, apnea, alteraciones en la secreción hormonal y pérdida del control hidroelectrolítico y de la temperatura. Estos cambios fisiopatológicos ponen en peligro la viabilidad de los órganos que se van a extraer, lo que obliga a adoptar una serie de medidas que se basan en una monitorización adecuada y en unas líneas terapéuticas precoces e ininterrumpidas, orientadas a la preservación de la perfusión de dichos órganos. Así mismo, el autor expone su punto de vista sobre las controvertidas actitudes terapéuticas que se deben adoptar ante situaciones inherentes a la muerte encefálica, como la "tormenta catecolamínica" que ocurre tras el enclavamiento cerebral y el tratamiento sustitutivo hormonal.**



ISSN: 1697-090X

## PRICE OF PHARMACEUTICALS, VALUE, R&D, AND INTERGENERATIONAL EQUITY

[Inicio](#)  
[Home](#)

[Indice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



**Enrique C. Seoane Vazquez, Ph.D.**

Assistant Professor, College of Pharmacy, Ohio State University, Columbus. USA

[pharmacoeconomics @ osu.edu](mailto:pharmacoeconomics@osu.edu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):108-111.

---

**[Comment Reviewer: Pedro del Río Pérez MD.](#)** Community Pharmacist. Quintana de Rueda. León, Spain

**[Comment Reviewer: Maria Jesús Coma, MD. PhD.](#)** Unidad de Investigación. Hospital General Yagüe. Burgos, España

---

A few issues are more debated today than the price of pharmaceuticals. The debate is prompted by the lack of drug access for the world's population, the high expenditures of pharmaceutical companies in marketing and profits, and the need for research and development of new drugs.

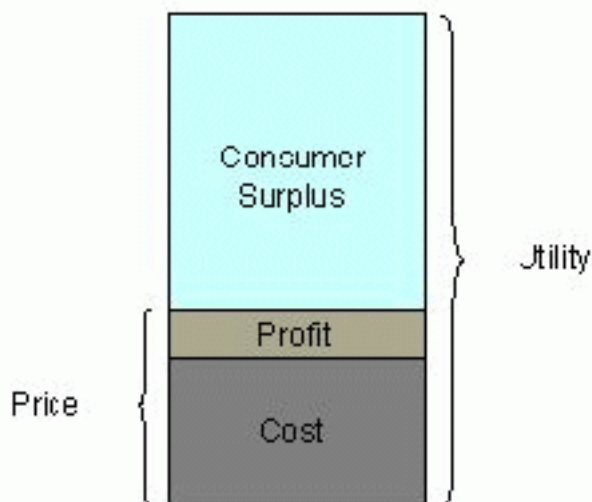


Figure 1: Competitive Market Drug Price

This discussion would be different if drugs were priced in a competitive market. In perfect



competition -theoretical economic concept not found in reality-, the profit would equal zero and the price would reflect the cost. In practice, the price of a normal product is set as the summa of the cost of research, development, production, distribution, and marketing of a product, plus the profit, or net income, needed to engage a company in a specific business (see Figure 1).

In a competitive market (see Figure 1), the price of a drug is lower than the utility or value for the patient, generating what we economists call "consumer surplus", that is the difference between the drug price and utility derived from the use of this drug. The combination of price and consumer surplus represents the consumer's utility, or the maximum price that the consumer would be willing to pay for a drug.

The problem with pharmaceutical prices is that there is not a competitive market for those drugs protected by patents or other type of market exclusion right (e.g. data exclusivity). In this situation, a pharmaceutical company can set the price at its highest possible level with the objective of maximizing company's profits.

Two basic arguments are brought by the pharmaceutical industry to justify the high price of pharmaceuticals: drug value and need for pharmaceutical R&D.

The first argument, pricing based on drug value, can be resumed in the sentence: "We need to look at the value of treatments - not just their short-term costs" [Kathy Bartlett, spokeswoman, Burroughs Wellcome (1)]. The value of the drug is the utility that the patient (and often other members of society) derives from its use. A pharmaceutical company, holding a patent, or other type of market exclusion right, that can exclude other competitor from market a drug, can set the price of the drug based on the value for the patient, not based on the real cost of the drug. In this case, the patient will be willing to pay for the high price because the inelasticity of the demand for drugs (the patient needs the drugs and a change in drug price does not affect the consumption), the financial support from health insurance available in most developed countries, and the high expectations that patients and health care professional have about drugs, derived in a large part from the effects of the pharmaceutical industry marketing.

The effects of pricing the drug close to, or sometimes over, its utility are the reduction of the consumer surplus and social welfare. At the same time, the company absorbs the overall value of the product surpassing the optimum level of profits. Additionally, the current pricing system allows pharmaceutical companies to appropriate the utility derived from the public research and development expenditures, which represents almost half of the overall research and development expenditures.

The second argument for high prices presented by the pharmaceutical industry is the need for drug research and development: "The price of our marketed products ... pays for current and future research and development." (2) Following this conception of drug pricing, payments include the cost of bringing drugs to the current patients and the cost of research and development of new drugs for future patients. These new drugs will increase utility for future patients and generations.

Nevertheless, when we ask patients to pay for research and development of new drugs we are asking to one of the lower income sectors of our society to pay, not just for their own care, but also for the care for future generations. This pricing system have negative effects for the patients because their utility dramatically diminish while they pay for increasing the utility of future generations of patients.

Financing research and development of drugs through patient's payments is unethical because they pay for the care of other members of society at the cost of their own utility. The system also threatens the intergenerational equity, because future generations will enjoy an increase in social welfare, at the cost of a reduction of the social welfare at the time when the patients pay for future innovation.

Another important consequence of patients paying for future innovation is that pharmaceutical companies are rewarded in the present for future innovation, instead of being rewarded in the future when the innovation is effective. Furthermore, the pharmaceutical companies are not accountable for the results of research and development, and the industry, and not our society, is deciding the amount of resources devoted to innovation and the cost of the innovation.

The problems generated by the current drug pricing system, reduction of social welfare and inequity when patients pay for future innovation must be addressed by the public sector. First, the public

sector must guarantee, through a price control system, that the price of drugs does not absorb all the value or utility derived from its use. Second, society at large -including debt to be paid by future generations- and not individual patients must pay for future innovation that will increase future social welfare.

#### BIBLIOGRAPHY.

1. Holmer AF. President of PhRMA. Conference available on the Internet: <http://www.phrma.org/howeare/presscorner/26.04.2002.402.cfm>. Accessed on November 16, 2002.
2. Los Angeles Times (LT) - Thursday August 31, 1989 Edition: Home Edition Page: 3 Pt. 1 Col. 2 Word Count: 779. <http://www.aegis.com/news/lt/1989/LT890813.html>. Accessed on November 16, 2002.

---

Comment Reviewer 1.- Pedro del Río Pérez. Community Pharmacist. Quintana de Rueda (León - Spain) [pedrodelrio @ usuarios.retecal.es](mailto:pedrodelrio@usuarios.retecal.es)

It is certain that access to medicines by some of the world population leaves a lot to be desired. Pharmaceutical companies to a great extent are responsible for it and this is mainly due to the high price of medicines which are being put at our disposal as a consequence of laboratory research. To do research turns out to be very expensive, but is it as expensive as pharmaceutical companies claim just to justify such exaggerated prices?

If we look at poor countries the situation is critical: poor countries which very often have to pay higher prices than in developed ones. And what is still worse for them: endemic illnesses (eg. malaria) are not interesting for the pharmaceutical laboratories to do research on them. Is there anybody who, nowadays might doubt that we would have very efficient medicines to treat malaria if this were endemic in western countries? But we also have to bear in mind that pharmaceutical laboratories are not ONG's but companies with shares and their shareholders want benefits.

The author understands that if the pharmaceutical market were more competitive prices of medicines would be lower. Nowadays every manufacturer works out the price in relation to research expenses (an average of 10-15 years takes to a laboratory to market a new molecule), development, production, distribution and even more the benefit that is added to the final price.

In a competitive market, the consumer should be the one who would fix the price that he or she would be prepared to pay for medicines.

The author thinks that it is difficult to lower prices because of the patents., but we must not forget that patents are also in incentive for the industrial research, without them industry wouldn't probably obtain the expected benefits and research wouldn't be "as encouraging".

Finally , the author thinks that it is necessary that public authorities control medicine prices; this seems to be a contradiction in the USA, the country of capitalism par excellence, then the same argument could be applied to any other product whose price would seem very high to us. However, in Europe, a long time since a great part of the countries don't allow full freedom to industry when fixing medicines prices as, in the end, it is the government which pay the bill, and we must not forget that in Europe the National Health Service is public but not in the USA.

---

Comment Reviewer Maria Jesús Coma, MD. PhD. Unidad de Investigación. Hospital General Yagüe. Burgos, España. [mjcoma @ uninet.edu](mailto:mjcoma@uninet.edu)

As it is well known, the totality of the pharmaceutical industry moves, every year, 400.000 million

euros, more money than the Gross Inner Product of all and each one of the countries of the world, except the 20 greater ones<sup>1</sup>. It means, probably, that the price of pharmaceutical products does not be fit. These numbers are equivalent approximately to 80% of the GDP of Spain (that was of 523,646 million euros, in 1998 <sup>2</sup>), similar to the GDP of Brazil or Holland, the double that the one of Switzerland, and four times more of the produced thing in Portugal.

This, surely, is more than to amortize the investment, and more than the cost of investigation and development of these medical drugs. As the author explains, the price also covers "the cost of investigation and development of new drugs for the future patients". And in addition there are more profit for the shareholders. All this provokes a series of reflections on its ethical aspects, that Seoane show in its valuable work.

#### REFERENCES

- 1.- Seoane E. Comunicación en el Curso de Economía de la Salud, de la universidad de Minnesota en Uninet. Programa de Doctorado "Principios de Investigación en Medicina y Cirugía". Available en <http://doctorado.uninet.edu/2002/ecosalud/> . Enero-Febrero de 2002
- 2.- Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Mayo de 2003. Disponible en <http://www8.madrid.org/iestadis/npib9598.htm>



ISSN: 1697-090X

[Inicio](#)  
[Home](#)

[Indice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



## WHY IT'S GOOD TO CONSIDER OPEN SOURCE APPROACHES

Jose Nazario PhD. Biochemistry. Ann Arbor. USA

[jose at monkey.org](mailto:jose@monkey.org)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):112-115.

---

[Rewieved by Seth Arnold.](#) Immunix, Inc. Oregon. USA.

[Rewieved by Guy Brand.](#) ISIS. Louis Pasteur University. Strasbourg. France

[Comment Reviewer by Fernando Tricas.](#) Universidad de Zaragoza. España

---

### Introduction:

The rise of the Internet has given way to several major advances in technologies. Much of this is due to the enhanced ease of communication provided by e-mail, instant messaging and chat protocols, and the World Wide Web. However, this very technology which allows for the spread of Open Source education and technology was built on Open Source and Open Standards technologies.

One clear example of this is the work of the University of California, Berkeley, which developed the [BSD operating system](#). The networking protocols which form the basis of the Internet, TCP/IP, and their implementations were developed in large measure by this research group and made freely available under an Open Source license for all to use. This allowed for others to adopt this technology, integrate with others in the world, and extend their developments. Without this approach, internetworking would still be difficult, based largely on vendor specific standards and models.

The Open Source license developed by the University of California Board of Regents afforded the Board copyright and recognition for their work, yet allowed for others to access the source code to the technology and use it freely, without restriction on its further use or fee.

### Open Source Defined

Open Source refers to the availability of technologies under licensing terms which guarantee the accessibility of the underlying intellectual property to all without restrictions on modifications or redistribution.

This includes several licenses, such as the GNU Public License (GPL), the BSD license, and the MIT license. These licenses have been applied to several forms of technology and property, such as books, to allow for their public development and dissemination. Users can obtain these resources without complication, make modifications to them and redistribute this technology without undue restriction.

A key protection not waived in Open Source licenses is copyright, meaning that the original authorship of the property is retained. This includes works which derive substantial portions from prior, Open Source works, which are marked as such.

Public domain property, in contrast, waives these rights and protections at the cost of future availability to the underlying technologies. Public domain property is not free software because it makes no protection to the availability of the property for future users.

Open Source is typically called "Free Software," a reference to the freedoms in its use and not in its cost. Although typically used by downloading from sites on the Internet for free, it is this freedom to use, examine, and modify that lies at the heart of the movement.

#### **A Viable Business Model**

Open Source approaches have frequently met with questions or with a dislike by those who seek to develop a sound business model using these technologies.

However, several successful businesses have used software which is clearly wholly or derived from Open Source properties, including Microsoft, Red Hat, and IBM. All of these companies have developed technologies which they have based on existing Open Source software and technology and added value and used this to build a business model.

One of the common misconceptions for those new to Open Source approaches is that the property, such as software or other material, cannot be sold for profit by anyone. However, this is not the case. Nothing in the group of acceptable Open Source licenses prevents you or anyone from taking the work and redistributing it for profit. What is prevented is someone preventing you from doing this. An additional safety measure is the protection under copyright, which is retained under an Open Source license, and the resulting intellectual property protections.

Furthermore, it is typically assumed that only one license can be applied to any technology, which is also not the case. Because you explicitly have not given up any rights when you choose to license your property under an Open Source compliant license, you retain the right to license the technology to whomever you see fit under any terms. This has included closed source, proprietary license agreements for the producer of the technology and the licensor. This can allow for commercial development of technologies without revealing additional intellectual properties.

#### **A Case for Open Source in Education**

An educational environment is a perfect setting for the development and use of Open Source technologies for several reasons. This has been demonstrated by several major universities and institutions for many years.

The primary reason for Open Source in educational settings is the access to the underlying technology. Because this access is invaluable in education, much more than the "black box" of proprietary technologies, it makes a natural fit. For example, students and professors can examine the design and implementation of algorithms and examine them. The concept is simple: students of any serious technical field cannot be expected to learn in depth material from "black box" implementations. How can you learn how a protein structure algorithm works if you can't \*see it in action\*, down to the bare code?, how can you evaluate the implementation of the theory in this case?. You can't study genetics without looking at genome sequences, you can't study medicine without access to anatomy. Open source is exactly analogous to all of this, it's opening the hood on intellectual materials, a paramount concern in education. This is clearly important in the continued development of Internet protocols by several major institutions, including Carnegie Mellon University in the United States and the [KAME research group in Japan](#).

The secondary reason for an educational or professional institution to adopt Open Source technologies is the adherence to codified or accepted standards. This can include fundamental protocols such as the Ethernet networking standard or even data expression formats such as the Protein Data Bank's file format. The development of RasMol, an Open Source molecular visualization

tool, helped to spread the adoption of the PDB technology and allow for life science researchers to communicate with each other in a commonly accessible language. This package was developed and distributed by the UK pharmaceutical company Glaxo-Wellcome.

An equally important reason to adopt Open Source at an educational facility is the name recognition afforded to the institution, its faculty and researchers, as well as its students when a project is developed and supported. An example of this is the [OpenLDAP](#) software suite, developed by the University of Michigan, which implements the LDAP information storage and communication format. This software package, freely available under an Open Source License, gives prestige to the University and is a clear demonstration of its computer science department's abilities. This package is widely accepted as a de facto standard and forms the basis of many commercial LDAP packages.

## Conclusions

This essay has attempted to briefly outline a case for an educational or professional institution to adopt the use and development of Open Source technologies. Throughout the past 20 years, history has shown that several businesses and educational institutions have successfully bolstered their prestige and research profile by using the fruits of and contributing to the Open Source community. Furthermore, for those wishing to develop a business based on this research which was developed under an Open Source model, there are several historical examples of successful transfers to a proprietary business model from this open history.

## Resources

These resources should serve as excellent starting material as you begin to investigate the adoption of Open Source technologies in your institution.

1. <http://www.gnu.org/philosophy/categories.html>
2. <http://www.opensource.org/advocacy/faq.php>

---

Comment Reviewer by Seth Arnold. Immunix, Inc. Oregon. USA [sarnold at wirex.com](mailto:sarnold@wirex.com)

Dr Nazario's article clearly articulates the possibilities the Open Source software development model has to offer, without the vituperousness of many apologists.

I hope Dr Nazario's essay provides a starting point for constructive conversations regarding the use of Open Source software in your organization.

---

Comment Reviewer by Guy Brand. ISIS, Louis Pasteur University. Strasbourg. France [bug at uninet.edu](mailto:bug@uninet.edu)

Through this paper, Jose Nazario clearly underlines some major advantages of Open Source and Open Standards technologies. Most of the research communities based their internetworking developments on vendor independent standards and models which have let them innovate freely and share their knowledge. Source code, as a shared knowledge, when put under license terms that allow its use and REuse, is comparable to scientific knowledge that gets spread over the worldwide community of researchers (respecting copyrights of authors). The fundamental role of the license under which a source code is released is perfectly illustrated in the hidden aspect of proprietary software.

How many friends, colleagues or users have asked why their software is missing some important

functions or has buggy implementations. A proprietary software imposes the OS you have to use and even worse, it can steal your data and keep them imprisoned in closed or undocumented formats. Where would research be today if programs, experimental conditions, measurements and models would all be closed knowledge ?

Closing a model, hiding code sources or patenting an algorithm can only delay the discovery of alternatives. In matter of education and research, the freedom of choice and the ability to share knowledge is essential. Open standards and formats are the keys to efficient and perennial knowledge sharing. Many scientific softwares or formats are still dependent on a very few number of companies pushing their "solutions".

Interoperability is often a problem that cannot be solved because there are no standard formats or because dominant proprietary software ignores existing standards. Things change... slowly. How could education be without access to the underlying technology ? Can teaching be a collection of recipes which should be applied to black boxes ?

A lot has been written on laws enforcing or promoting the use of OSS in public institutions or states. The important point is to conform to open formats for data. This is certainly even more important than the software processing these data. If the format is opened, free of use, documented and evolves, users are free to use the software (proprietary or not) they like, this is the key to computing in the service of human and not the opposite.

---

Comment Reviewer by Fernando Tricas. Universidad de Zaragoza. España [ftricas at uninet.edu](mailto:ftricas@uninet.edu)

Dr. Nazario's essay is a good introduction that gives some reasons to use open source software in research and educative environments. It concentrates on economic aspects, explaining the business model around this way of producing software, but also on educative aspects, an also on name recognition.

From these points of view, the author provide several examples that can serve us as a source of inspiration when considering the open source approach.



ISSN: 1697-090X

REVISIONES EN INTERNET

[Inicio](#)  
[Home](#)
[Índice del volumen](#)  
[Volume index](#)
[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)
[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)
[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)
[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)
[Contacto/Contact:](#)


## Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

Ramón Díaz-Alersi MD

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[rda @ uninet.edu](mailto:rda@uninet.edu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):116-120 .

El síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), nombre que preferimos en castellano para el SARS ("severe acute respiratory syndroome"), es probablemente una neumonía por coronavirus que ha sido la primera enfermedad emergente con características de epidemia del siglo XXI. Los primeros casos aparecieron en la China continental hacia noviembre de 2002, aunque no se la reconoció como una posible enfermedad nueva hasta febrero de 2003.

Su origen se localiza en la provincia China de Guangdong y hasta ahora la mayoría de los casos (y la transmisión local) se han concentrado en determinadas regiones de unos pocos países. La sintomatología es la de un síndrome gripal con afectación respiratoria. La enfermedad es especialmente grave en pacientes de edad avanzada o con comorbilidad, entre la cual destaca hasta ahora la diabetes y la hepatitis B tratada con antivirales.

Todos los datos disponibles indican que el causante del síndrome es un coronavirus no conocido hasta ahora, con una alta capacidad de mutar. Este virus ha sido identificado y secuenciado en varios laboratorios en un tiempo record.

La mortalidad reconocida en la fecha actual es del 7%, aunque esta cifra puede ser mayor porque muchos casos se encuentran aún en fase evolutiva. También se ha observado una importante diferencia en la mortalidad de uno a otro país. Se trata de una enfermedad extremadamente contagiosa, lo cual, combinado con sus síntomas inespecíficos iniciales, hace difícil evitar su contagio, especialmente a los contactos más estrechos y al personal sanitario, así, las agrupaciones de casos ligadas a un solo paciente (clusters) han jugado un importante papel en el transcurso de la epidemia. Existen además sujetos de muy elevada contagiosidad a los que se ha denominado "superdiseminadores". El periodo medio de incubación se estimó en una comunicación reciente de un grupo de Hong Kong fue de 4 a 6 días.

El retraso medio desde el comienzo de los síntomas hasta el ingreso hospitalario está oscilando entre 3 y 5 días, dependiendo del hospital, con los retrasos más prolongados al comienzo de la epidemia. Los seis síntomas más frecuentes son la fiebre (casi el 100%), el síndrome gripal, los escalofríos, el malestar general, la anorexia y mialgias. En otra cohorte de pacientes los síntomas más frecuentes fueron los de esta tabla:

Síntoma	Porcentaje
---------	------------



<b>Fiebre</b>	<b>100</b>
<b>Frío o escalofríos</b>	<b>74</b>
<b>Tos</b>	<b>62</b>
<b>Mialgia</b>	<b>54</b>
<b>Malestar</b>	<b>50</b>
<b>Rinorrea</b>	<b>24</b>
<b>Dolor de garganta</b>	<b>20</b>
<b>Disnea</b>	<b>20</b>
<b>Anorexia</b>	<b>20</b>
<b>Diarrea</b>	<b>10</b>
<b>Cefaleas</b>	<b>20</b>
<b>Mareos</b>	<b>12</b>

En la exploración, los datos más llamativos son los infiltrados focales en las radiografías torácicas, linfopenia y elevación de los valores de LDH. El virus se ha detectado repetidamente en las secreciones nasales de los pacientes mediante técnicas de RT-PCR, obteniéndose la carga viral máxima sobre el día 10 de la evolución, con una caída posterior rápida. A partir de una media de 20 días de evolución, la mayoría de los pacientes han hecho seroconversión.

La clínica presenta frecuentemente una evolución bifásica con una mejoría inicial y un empeoramiento posterior con reaparición de la fiebre y lesiones pulmonares nuevas, este empeoramiento coincide con la caída de la carga viral por lo que se ha especulado sobre la posibilidad de una alteración de la inmunidad en esta fase. Un 20% de los pacientes necesitan ser tratados en UCI por síndrome de distress respiratorio del adulto o por otras causas, evolucionando algunos de ellos a fallo multiorgánico.

La mayoría de los pacientes de Hong Kong y Toronto han sido tratados con ribavirina y corticoides, sin embargo se desconoce aún si este tratamiento influye en la evolución del proceso e incluso se especula sobre su posible relación con la recaída de algunos pacientes. La recomendación actual es de no emplearlos. El tratamiento principal consiste en medidas de soporte y se recomienda no emplear aerosoles ni oxígeno porque parecen aumentar la capacidad de diseminación del virus. Se

recomienda la intubación y la ventilación mecánica para los pacientes que necesitan oxigenoterapia.

Algunos pacientes han recaído tras el alta hospitalaria, necesitando reingreso en algunos casos. La causa de esta recaída no es conocida aún, aunque se la ha relacionado con la interrupción de la medicación.

En nuestros días, cualquier epidemia tiene una repercusión mundial en poco tiempo, debido a los frecuentes movimientos de la población y a la rapidez de los viajes, por eso los tiempos de reacción se han acortado. En esta primera epidemia del siglo XXI ha contado sin embargo, se ha contado con unos medios de comunicación sin precedente entre científicos y médicos que han permitido contrarrestar este factor. Desde el principio, cuando aún la epidemia no era noticia, oculta por la crisis de Irak, el conocimiento de lo que estaba ocurriendo en Hong Kong era conocido de primera mano por los médicos de todo el mundo gracias a las comunicaciones procedentes de esta región en las lista de distribución especializada. Los organismos nacionales e internacionales de salud implicados también hicieron un esfuerzo para poner a disposición de los médicos los últimos datos disponibles a través de Internet. Así, la OMS mantiene páginas con la descripción clínica preliminar del SRAG, los procedimientos diagnósticos y tratamiento recomendados y las áreas con transmisión local del SRAG. También el CDC mantiene una página específica sobre el SRAG.

La rapidez con que la epidemia se propagaba y el hecho de que se trata de una enfermedad emergente ha hecho que las revistas científicas con formato tradicional hayan sido un vehículo poco apropiado para la disseminación de los avances en el conocimiento de la enfermedad. Esto ha hecho que las publicaciones que se publican electrónicamente, especialmente las que mantienen una sección de publicación rápida como New England Journal of Medicine, the Lancet o Science, hayan sido las más útiles. Algunas de ellas mantienen un acceso libre y gratuito a su información sobre el SRAG.

El poco tiempo transcurrido desde el reconocimiento del síndrome y el modo atípico (hasta ahora) en que se ha distribuido la información científica hace que los métodos de búsqueda tradicionales de bibliografía den aún pocos resultados cuando se intenta revisar los datos disponibles. Así, en Medline la búsqueda aún resultados escasos. Las referencias con abstracts son aún más escasas. Si se emplea un buscador generalista, como Google, los resultados son aún más desalentadores porque, aunque se obtiene más información, la mayor parte de ella es inútil. Por todo esto resulta imprescindible mantener páginas en las que se recopilen los datos conocidos y se mantengan enlaces hacia organismos de salud y publicaciones científicas.

Enlaces relacionados con el Síndrome de Dificultad Respiratoria Grave. (puesto al día el 20 de Mayo de 2003)

## Publicaciones en revistas científicas

### The New England Journal of Medicine

[A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome](#)

[Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome](#)

[A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong](#)

[A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong](#)

[Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada](#)

Todos estos artículos pertenecen al número del 15 de Mayo de 2003 y son de libre acceso al texto completo.

### The Lancet

[Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome](#)

[Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study](#)

[Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong](#)

[Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection](#)

Estos enlaces corresponden al número del 17 de Mayo de 2003. También son de libre acceso a texto completo.

## Science

[Coronavirus Main Proteinase \(3CL<sup>pro</sup>\) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs](#)

[Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome](#)

[The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus](#)

Estos tres artículos corresponden a una número especial de la revista "Science" (Progress on SARS). Su acceso es libre a texto completo. Se trata de artículos muy especializados, pero que muestran la rapidez con que se ha trabajado en la investigación de la causa del síndrome.

## REMI

La Revista Electrónica de Medicina Intensiva también ha dedicado un número especial a este síndrome. Que sepamos es la única fuente actualizada en castellano. Muchos de los enlaces contenidos en este artículo provienen de ese número y del trabajo de su autora, Beatriz Sánchez Artola.

## Medline

Se han introducido dos "MeSH" relacionados con el síndrome que pueden facilitar las búsquedas: "Severe Acute Respiratory Syndrome" y "SARS virus". Así, una búsqueda con la siguiente cadena :

"Severe Acute Respiratory Syndrome"[MeSH]

Encuentra 58 artículos el día 20 de Mayo de 2003. Y una búsqueda con el otro MeSH:

"SARS virus"[MeSH]

encuentra 16. Con la combinación de ambos mediante el operador "OR" encontramos 59.

Se pueden utilizar estrategias menos específicas aunque más sensibles, por ejemplo, buscar la cadena "severe acute respiratory syndrome" en el título o en el abstract. No se recomienda usar "SARS" porque esas siglas corresponden a más de una cosa, ninguna de ellas relacionadas con el SDRAG. La búsqueda con la cadena:

"severe acute respiratory syndrome"[Title/Abstract]

Nos proporciona 62 resultados, es decir, no es mucho más rentable.

## Páginas de Organizaciones de Salud

### [OMS:](#)

Contiene la definición de casos, puestas al día, la lista de las áreas afectadas (con transmisión local reciente) y el número acumulativo de casos totales y por zonas. Se actualiza diariamente.

### [CDC](#)

También con puestas al día y numeros documentos con definciones, procedimientos diagnósticos, guías clínicas, normas de cuarentena, tratamiento de la exposición y control de la infección y tratamiento actualizado.

## Páginas de recursos médicos

### [Amedeo](#)

Mantiene una página en la recopila enlaces relacionados con el SDRAG

### [National Guideline Clearinghouse](#)

Web recopilatoria de guías clínicas que también mantiene una página de enlaces relacionados con el SDRAG.



ISSN: 1697-090X

REVISIONES EN INTERNET

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## LA AUTOPSIA CLÍNICA. I.- Terminología en patología autopsica. Normativa legal. Salud laboral y autopsias

Fidel Fernández Fernández.

Profesor Titular de Anatomía Patológica. Universidad de Cantabria. Jefe de Sección de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander (Cantabria). España

[apafff at humv.es](mailto:apafff@humv.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(2):120-125.

---

Las referencias bibliográficas que aparecen en la WWW sobre la autopsia son muy numerosas. Bien es verdad que una parte importante, si no la mayoría, podrían catalogarse de anecdóticas. Otras, por el contrario, hacen referencia a los diversos aspectos de la autopsia. Y el enfoque, por tanto, también es diferente según vayan dirigidas a informar al público en general o a los profesionales de la medicina.

Esta primera revisión que hemos realizado sobre la autopsia, particularmente sobre la autopsia clínica, no pretende ser exhaustiva, ni por supuesto recoge todas las magníficas páginas insertadas en la web. Se trata de exponer de una forma ordenada algunos aspectos que se pueden encontrar –insisto, no todos- a través de un medio como éste.

El esquema de trabajo parte del artículo "Estandarización de la autopsia", publicado en:  
<http://conganat.uniovi.es/forosychat/autopsias.htm> y  
<http://aulavirtual.unican.es/materiales/luisbuelta/hospital/autopsias/estructura/estandar.htm>

### 1. TERMINOLOGÍA EN PATOLOGÍA AUTÓPSICA

#### 1.1.- Concepto de autopsia clínica - Objetivos

La palabra autopsia significa "ver por sí mismo" y se usa como sinónimo de necropsia o examen post-mortem. Quizás, como señala la Universidad Católica de Chile, "el mejor término sea examen post-mortem, porque representa en verdad un examen médico después de la vida, cuyos objetivos son la búsqueda de las causas de la muerte, el análisis de la enfermedad básica y de sus efectos y complicaciones en sus aspectos anatómicos y de las consecuencias de la intervención médica":  
[http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral/Patol\\_122.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral/Patol_122.html)

En un sentido muy parecido aparecen descritos el concepto de "autopsia clínica" y los objetivos, indicaciones o utilidades en otros documentos de la web:

- <http://www.uv.es/~docmed/documed/documed/1444.html>
- <http://www.uff.br/mpt/necro.htm>
- <http://www.medmayor.cl/apuntes/apuntes/anatomiopatologica/AUTOPSIA.PPT>
- <http://conganat.uniovi.es/forosychat/autopsias.htm>
- <http://aulavirtual.unican.es/materiales/luisbuelta/hospital/autopsias/estructura/boletin.htm>

- <http://aulavirtual.unican.es/materiales/luisbuelta/hospital/autopsias/estructura/estandar.htm>

La etimología y sinonimia de la palabra "autopsia" están tratadas con maestría en: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/autopsia.htm>

A las definiciones clásicas de la autopsia, habría que añadir la que aporta un grupo de profesionales de Mérida (México): "La autopsia: la consulta final" <http://www.uady.mx/~biomedic/rb97836.html> . En este extraordinario trabajo, un grupo multidisciplinar de médicos aborda la autopsia clínica (también la autopsia pediátrica y perinatal) y revisa aspectos históricos, el tema siempre complejo de "el clínico y la muerte", los objetivos de la autopsia, su frecuencia, la concordancia entre los diagnósticos clínicos y anatomopatológicos, los requisitos para realizar una autopsia, la técnica y el papel de la autopsia en la enseñanza o educación médica, planteándose al final una cuestión ¿es útil la autopsia?

## 1.2.- Autopsia fetal

En la práctica, los criterios para establecer lo que es "autopsia fetal" no son homogéneos ([http://www.acmcb.es/societats/anatomia/intro\\_archivos/frame.htm](http://www.acmcb.es/societats/anatomia/intro_archivos/frame.htm)):

a.- Autopsia fetal es la autopsia que se practica a un feto según criterios biológicos. El periodo fetal, según criterios biológicos, comienza a partir de la 10ª semana de gestación, cuando finaliza, a su vez, el período embrionario.

b.- Autopsia fetal es la autopsia que se realiza a un feto a partir del segundo trimestre de gestación. Este sería un criterio temporal. Algunos Centros que aplican este criterio consideran la autopsia fetal a la autopsia de fetos a partir de la 12 semana. Sin embargo, el segundo trimestre de gestación comienza, efectivamente, a partir de la 12 semana de la fecha de fertilización, pero esta fecha (de fertilización) corresponde a la 14 semana desde el primer día del último período menstrual normal (fecha menstrual), que es como se valora habitualmente la edad gestacional. Si se aplicara, pues, este criterio temporal, habría que considerar autopsias fetales, a aquellas autopsias de fetos a partir de la 14 semana de gestación.

c.- Autopsia fetal es la que se practica a un feto potencialmente viable. Las muertes fetales tempranas (menos de 22 semanas de gestación, de 500 g. o menos) corresponden a fetos que no son viables. Son, pues, abortos, siguiendo los criterios de la OMS y del Ministerio de Sanidad y Consumo, y deberían, por tanto, considerarse como biopsia o patología quirúrgica, lo cual no impide que se estudien exhaustivamente, incluso con la misma metodología que el resto de los fetos, dentro de una Sección de Patología Fetal, en aquellos Servicios que cuenten con dicha Unidad. Otro argumento a favor de este tercer criterio es que en la estadística del antiguo INSALUD, al menos así figura en la lista de definiciones, se computan como autopsias las necropsias clínicas y las necropsias perinatales. Excluyen, pues, las realizadas a los fetos menores de 24 semanas (muertes fetales tempranas, según el INSALUD). También excluyen las autopsias judiciales.

Más aspectos conceptuales y terminológicos se pueden encontrar en:

[http://www.acmcb.es/societats/anatomia/cusi\\_archivos/frame.htm](http://www.acmcb.es/societats/anatomia/cusi_archivos/frame.htm)  
<http://aulavirtual.unican.es/materiales/luisbuelta/hospital/autopsias/estructura/estandar.htm>  
<http://conganat.uniovi.es/forosychat/autopsias.htm>

## 1.3.- Autopsia judicial o forense

Los mismos artículos señalados más arriba, que hacen referencia a la autopsia clínica y fetal, en alguna medida recogen, aunque sea brevemente, el concepto de "autopsia judicial o forense". Es curioso cómo la mayoría de las personas asocian "las autopsias" con "la autopsia judicial", cuando el marco de acción y los profesionales involucrados en la autopsia clínica y en la autopsia forense son totalmente diferentes.

- <http://www.uady.mx/~biomedic/rb97836.html>
- <http://www.uff.br/mpt/necro.htm>
- <http://www.uv.es/~docmed/documed/documed/1444.html>
- <http://www.medicos-municipales.org.ar/prax0701.htm>

## 2. NORMATIVA LEGAL DE AUTOPSIAS – SALUD LABORAL

Cada país, incluso cada Comunidad Autónoma, tiene su propia normativa. En España la normativa básica legal específica sobre autopsias data de 1980 (Ley de Autopsias Clínicas) y 1982 (Real Decreto de Autopsias Clínicas):

- Ley de autopsias clínicas, 1980: [http://eusalud.uninet.edu/cl\\_autopsias/Documentos/1.htm](http://eusalud.uninet.edu/cl_autopsias/Documentos/1.htm)
- Real Decreto de autopsias clínicas, 1982: [http://eusalud.uninet.edu/cl\\_autopsias/Documentos/RD1982.pdf](http://eusalud.uninet.edu/cl_autopsias/Documentos/RD1982.pdf)

En <http://www.medicos-municipales.org.ar/prax0701.htm> podemos encontrar disposiciones legales en Argentina, en <http://www.medmayor.cl/apuntes/apuntes/anatomiapatologica/AUTOPSIA.PPT> sobre Chile.

A esta normativa específica, habría que añadir otras de aplicación general (véase más adelante), como:

- LEY 31/1995, de 8 de noviembre de prevención de riesgos laborales: <http://www.mtas.es/insht/legislation/lprlreg.htm>
- REAL DECRETO 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención: [http://www.prevencionintegral.com/Legislacion/@Datos/RD\\_39\\_1997.htm](http://www.prevencionintegral.com/Legislacion/@Datos/RD_39_1997.htm)
- REAL DECRETO 664/1997, de 12 de mayo, protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo: <http://www.mtas.es/insht/legislation/RD/biologic.htm>

### SALUD LABORAL Y AUTOPSIAS

- Ley de Autopsias Clínicas 1980: [http://eusalud.uninet.edu/cl\\_autopsias/Documentos/1.htm](http://eusalud.uninet.edu/cl_autopsias/Documentos/1.htm)
- RD de Autopsias Clínicas 1982: [http://eusalud.uninet.edu/cl\\_autopsias/Documentos/RD1982.pdf](http://eusalud.uninet.edu/cl_autopsias/Documentos/RD1982.pdf)
- LEY 31/1995, de 8 de noviembre de prevención de riesgos laborales: <http://www.mtas.es/insht/legislation/lprlreg.htm>
- REAL DECRETO 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención: [http://www.prevencionintegral.com/Legislacion/@Datos/RD\\_39\\_1997.htm](http://www.prevencionintegral.com/Legislacion/@Datos/RD_39_1997.htm)
- REAL DECRETO 664/1997, de 12 de mayo, protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo: <http://www.mtas.es/insht/legislation/RD/biologic.htm>

Y más en detalle.....

- Textos legales relacionados con los Principios generales: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_prin.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_prin.htm)
- Textos legales relacionados con los equipos: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_equi.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_equi.htm)
- Textos legales relacionados con la ergonomía: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_erg.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_erg.htm)
- Textos legales relacionados con la formación: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_for.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_for.htm)
- Textos legales relacionados con la Higiene: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_hig.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_hig.htm)
- Textos legales relacionados con los lugares de trabajo: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_lug.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_lug.htm)
- Textos legales relacionados con los residuos: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_res.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_res.htm)
- Textos legales relacionados con la Seguridad: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_seg.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_seg.htm)
- Textos legales relacionados con la señalización: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_sen.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_sen.htm)
- Textos legales relacionados con los servicios de prevención: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_sp.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_sp.htm)
- Textos legales relacionados con sustancias químicas: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_eti.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_eti.htm)
- Textos legales: Cronológico: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_todos.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_todos.htm)
- Textos legales relacionados con el estado de transposición de directivas comunitarias actualizado: [http://www.mtas.es/insht/legislation/tl\\_UE.htm](http://www.mtas.es/insht/legislation/tl_UE.htm)
- Guías técnicas legislativas: <http://www.mtas.es/insht/legislation/guiaspr.htm>

Guías técnicas

- relativos a la utilización de lugares de trabajo
- relativos a la manipulación manual de cargas
- relativos a la utilización de equipos que incluyan pantallas de visualización
- relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo
- relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo (en preparación)
- relativos a la utilización de equipos de trabajo (1ª parte)
- sobre Señalización de Seguridad y Salud en el Trabajo
- para la utilización por los trabajadores en el trabajo de equipos de protección individual.
- Documento sobre límites de exposición profesional para agentes químicos en España 2003  
<http://www.mtas.es/insht/practice/vlas.htm>

Guías de evaluación de riesgos <http://www.mtas.es/insht/practice/guias.htm#tecnicas>

Guías orientativas para la selección y utilización de EPI  
<http://www.mtas.es/insht/practice/guias.htm#tecnicas>

- Protectores auditivos
  - Protectores respiratorios
  - Calzado de uso profesional
  - Protectores oculares y faciales
  - Guantes de protección
  - Ropa de protección
- 
- Fichas y notas prácticas:  
<http://www.mtas.es/insht/information/fichasprac.htm>
  
  - Notas técnicas de prevención (ordenadas según índice alfabético):  
[http://www.mtas.es/insht/information/lnd\\_temntp.htm](http://www.mtas.es/insht/information/lnd_temntp.htm)

Esta documentación es útil para los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales y para el personal que interviene en la realización de autopsias a la hora de integrar la prevención en las tareas asistenciales, cultura preconizada, además, insistentemente por la Unión Europea.