

cal, que demostró la presencia de ganglios axilares metastásicos múltiples. Las drogas se administraron por las vías intramuscular, intravenosa, intrapleural, intraperitoneal, intrapericárdica, intratumoral y oral; a excepción de esta última vía, la terapéutica se administró con pocas excepciones a intervalos de una o tres semanas de forma ambulatoria. El tratamiento anterior en este grupo incluía la cirugía, la radioterapia y el empleo de diversos tipos de hormonas. El tipo de terapéutica previa no alteró significativamente la respuesta a la quimioterapia. Se

vieron respuestas a las fosforamidas del tipo de curación de las úlceras, regresión del tamaño de las masas de tejido blando, control de los derrames en las cavidades serosas, recalcificación de las regiones óseas y control de los signos y síntomas de las metástasis en el sistema nervioso central. Concluyen que las fosforamidas son productos útiles en la paliación prolongada del carcinoma mamario avanzado y que a causa de la respuesta hematológica es preferible la trietilentriofosforamida a la oxampentametilen.

EDITORIALES

METABOLISMO CEREBRAL EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Los estudios en relación con los trastornos biológicos que se asocian con la insuficiencia hepática se han limitado principalmente a intentos de identificación de la sustancia o sustancias neurotóxicas responsables del proceso. En su mayor parte la atención se ha dirigido a la concentración de amoniaco y otros compuestos nitrogenados o sulfurados en la sangre arterial y venosa del cerebro (WALSHE, SEEGMILLER y cols., RIDDELL y McDERMOTT, BESSMAN y BESSMAN). A juicio de estos últimos autores, estas sustancias pueden alterar la actividad de ciertos complejos enzimáticos que intervienen en el metabolismo intermedio del cerebro.

FAZEKAS y cols. estudian recientemente la hemodinámica cerebral y la utilización de oxígeno en enfermos con diversos grados de disfunción neurológica asociada con insuficiencia hepática y la investigan con el fin de determinar si existen o no alteraciones en las funciones mencionadas que podrían relacionarse con alteraciones en las cifras de amoniaco y pirúvico en sangre o con la actividad electroencefalográfica.

Efectivamente, realizan estos estudios en enfermos con insuficiencia hepática como resultado de una cirrosis hepática avanzada y con diversos grados de disfunción cerebral. La utilización de oxígeno por el cerebro está deprimida, incluso en aquellos sujetos que no tenían clínicamente trastornos neurológicos evidentes, pero aún se reducía en presencia de una situación de coma. Parece probable que la reducción en el consumo cerebral de oxígeno en la insuficiencia hepática se produce gradualmente, comenzando cierto tiempo antes de que se hagan evidentes los déficits neurológicos. Las cifras de amoniaco y pirúvico en sangre están generalmente elevadas, pero el grado de su acaparamiento cerebral se hallaba entre límites normales. En este estudio no se ha visto una relación satisfactoria entre las cifras de amoniaco en sangre arterial y la utilización cerebral de oxígeno o el estado clínico neurológico.

En el primer grupo de enfermos, esto es, sujetos con insuficiencia hepática avanzada, pero sin evidencia clínica obvia de trastornos neurológicos, no podía anticiparse el hallazgo de una reducción significativa de los valores normales en cuanto al consumo cerebral de oxígeno y la diferencia arteriovenosa de oxígeno; es posible que una valoración psicológica cuidadosa de estos enfermos podría haber descubierto signos de disfunción cerebral; pero como prácticamente todos aquellos enfermos en el estudio citado eran alcohólicos crónicos, la reducida utilización cerebral de oxígeno podría atribuirse al empeoramiento cerebral por el consumo prolongado de alcohol. Debe reconocerse que aunque el valor de 3,5 c. c. de oxígeno/100 gr. de cerebro/minuto representa el pro-

medio de la utilización general de oxígeno en los sujetos adultos normales, no han sido establecidas las necesidades mínimas de oxígeno del cerebro para una función satisfactoria. Se ha demostrado previamente que puede haber una reducción significativa en el grado de utilización cerebral de oxígeno, como ocurre con la edad, sin disfunción cerebral evidente (FAZEKAS y cols.). Por lo tanto, es posible que el empeoramiento gradual de las reacciones oxidativas cerebrales como consecuencia de la insuficiencia hepática pueda reducir el consumo cerebral de oxígeno a cifras relativamente bajas antes de que aparezcan anomalías clínicas impresionantes. Todavía no se ha determinado el promedio crítico de utilización cerebral de oxígeno, pero por el presente estudio parece ser que es algo menor de 2,2 c. c. de oxígeno/100 gr. de cerebro/minuto en enfermos con insuficiencia hepática. La diferencia significativa en cuanto a la utilización de la reducción de oxígeno en los sujetos del grupo II (enfermos con disfunción cerebral moderada e insuficiencia hepática) y III (enfermos durante el coma hepático) indica claramente una mayor depresión de la actividad enzimática cerebral asociada con el desarrollo de manifestaciones neuropsicológicas de insuficiencia hepática. Es posible que no haya paralelismo estricto entre la utilización cerebral de oxígeno y la disfunción cerebral, pues el trastorno puede radicar en zonas de gran tamaño pero de poca importancia funcional del cerebro, con lo que se produciría un gran descenso del consumo de oxígeno, pero con poca evidencia clínica de trastorno neurológico y, en cambio, la localización del factor inhibidor en áreas pequeñas pero funcionalmente importantes del cerebro produciría una profunda disfunción cerebral con un descenso poco evidente en la utilización cerebral de oxígeno. Esta depresión de la utilización cerebral del oxígeno en la insuficiencia hepática no puede atribuirse por completo a un aumento en la concentración de amoniaco o a su acaparamiento aumentado por el cerebro, puesto que las alteraciones no diferían significativamente entre los sujetos con o sin manifestaciones centrales de insuficiencia hepática y la cifra significativamente elevada de amoniaco en el grupo comatoso no podía tomarse como evidencia concluyente de su responsabilidad en dicha situación. El estudio de la diferencia arteriovenosa de amoniaco no ha permitido confirmar trabajos anteriores de un grado elevado de acaparamiento cerebral y en unos sujetos normales han notado que la diferencia arteriovenosa del amoniaco y el grado de acaparamiento por el cerebro eran del mismo orden que los que se aprecian en los sujetos con insuficiencia hepática.

Tampoco hay una relación estricta entre la amoniamia y las manifestaciones neurológicas de insuficiencia hepática o de utilización cerebral de oxígeno, puesto que

los valores para los sujetos en los grupos I y II no eran diferentes significativamente y en algunos casos los valores de amoniaco en sangre arterial en enfermos del grupo III eran inferiores a los observados en el grupo I. Se ha postulado que las cifras de amoniemia no reflejan las concentraciones cerebrales intracelulares, a causa de la actividad de un sistema que rápidamente liga el amoniaco formando glutamina a partir de los ácidos glutámico y cetoglutárico (ELLIOTT y cols.); sin embargo, frente a una amoniemia alta, la actividad de estos mecanismos de ligadura debería acelerarse para evitar altas concentraciones intracelulares de amoniaco, pero los estudios realizados hablan en contra de dicha aceleración, indicando que las cifras variables de amoniaco reflejan singularmente concentraciones variables de amoniaco intracelular cerebral. En conclusión, estos estudios no excluyen al amoniaco como posible agente etiológico en el desarrollo del coma hepático, pero ciertamente tampoco indican que esta sustancia sea el único factor responsable.

La valoración en la amoniemia arterial puede depender en cierto grado de la intensidad del flujo sanguíneo hepático, así como de la eficacia metabólica del hígado. TRAEGER y cols. han demostrado que en el shock sin enfermedad hepática puede estar elevado el amoniaco sanguíneo y que en los enfermos con insuficiencia hepática el coma sigue a menudo a la ruptura de varices esofágicas (DAVIDSON). En los enfermos de FAZEKAS en coma la reducción significativa de la presión arterial media puede haber agravado la disfunción hepática, originando una reducción interior en la circulación hepática y empeoramiento de los mecanismos de la eliminación del amoniaco.

La significación de la elevación del pirúvico en sangre apreciada frecuentemente en los enfermos con insuficiencia hepática y en coma es muy difícil de evaluar. No es verosímil que esta anomalía metabólica se deba a una falta de tiamina o a un fracaso de su fosforilación; todos los sujetos en estos casos recibieron grandes cantidades de vitamina B, antes de las observaciones y además el complejo sintomático no se parecía clínicamente a los síndromes neurológicos, como el de Wernicke o Korsakoff, reconocidos como resultantes de la insuficiencia tiamínica. La disminución del grado de utilización cerebral del oxígeno en el coma hepático indica por sí mismo, aunque indirectamente, un trastorno en el metabolismo hidrocarbonado; como las cifras de glucosa en sangre vayan en límites normales, la reducción de la oxidación cerebral debe achacarse a un fracaso en la utilización de los hidratos de carbono. El acúmulo de pirúvico sugiere un trastorno del sistema pirúvico-oxidasa que interviene en la decarboxilación oxidativa de los cetoácidos (pirúvico y cetoglutárico); entre otros efectos, la energía específica derivada de tales reacciones oxidativas se requiere para la aminación reductora del ácido glutámico (en parte producida por la conjugación del amonio con el ácido cetoglutárico) para formar glutamina. Por lo tanto, el empeoramiento de la oxidación de los cetoácidos puede ser parcialmente responsable de las cifras elevadas de amoniaco en sangre que se aprecian en la insuficiencia hepática, así como del acúmulo en sangre del pirúvico. Debe tenerse presente que a pesar de los grandes requerimientos de oxígeno del cerebro, el aumento en el pirúvico y amoniaco en sangre apreciados en el coma hepático puede deberse por completo a un trastorno en el metabolismo de otros tejidos. Esto es muy probable en vista del continuo acaparamiento cerebral de amoniaco y pirúvico durante el coma hepático; sin embargo, la única dependencia obligada del cerebro sobre la oxidación de los carbohidratos como su fuente más importante de energía, haría que fuera la primera estructura para demostrar, por evidente disfunción, cualquier empeoramiento en el metabolismo intermedio de los carbohidratos.

Por último, las alteraciones electroencefalográficas fueron, en general, paralelas a las modificaciones en la utilización cerebral de oxígeno en los diferentes grupos y quizás reflejara más estrechamente el grado del trastorno clínico que el de la utilización cerebral del oxígeno.

BIBLIOGRAFIA

- BESSMAN, S. P. y BESSMAN, A. N.—J. Clin. Invest., 34, 622, 1955.
 DAVIDSON, C. S.—Hepatic Coma. Advances in Internal Medicine, pág. 33, 1955. The Year Book Publishers.
 ELLIOTT, K. A. C., PAGE, I. H. y QUASTEL, J. H.—Neurochemistry. The clinical dynamics of Brain and Nerve. Springfield, 1955.
 FAZEKAS, J. F., KLEH, J. y FINNERTY, F. A.—Am. J. Med., 18, 477, 1955.
 FAZEKAS, J. F., TICKIN, H. E., EHRLICHTRAUT y ALMAN, R. W.—Am. J. Med., 21, 843, 1956.
 RIDDELL, A. G. y McDERMOTT, W. V.—Lancet, 1, 1263, 1954.
 SEEGMILLER, J. E., SCHWARTZ, R. y DAVIDSON, C. S.—J. Clin. Invest., 39, 984, 1954.
 TRAEGER, H. S., GABUZA, G. J., BALLOU, A. N. y DAVIDSON, C. S.—Metabolism, 3, 99, 1954.
 WALSHE, J. M.—Lancet, 1, 1235, 1955.

CONSIDERACIONES SOBRE EL COMA HEPÁTICO

FUÉ HAHN a finales del siglo pasado, en el laboratorio de PAVLOV, quien describió la producción experimental de un cuadro clínico en perros en los que se había realizado una fistula de Eck y que denominó "intoxicación cárnea". Bastantes años después, BALO y KORPASY consideraron al intestino como el punto de origen de las toxinas responsables del cuadro observado en perros con fistula de Eck. Poco después, nuestro compatriota MONGUÍO pudo demostrar que en los perros con fistula de Eck e intoxicación cárnea existía un aumento del amoniaco en la sangre. Este hecho ha sido recientemente confirmado por RIDDELL y cols. en animales con dichas condiciones, por DE RIEMER y cols. en perros normales y en animales a los que se había realizado una anastomosis portocava y por McDERMOTT y ADAMS en cirróticos sometidos a una anastomosis portocava, viendo que el coma se presentaba frecuentemente después de la ingestión de una gran cantidad de proteínas.

Este fenómeno ha sido observado en clínica con bastante asiduidad y así se presenta después de una gran hemorragia por varices esofágicas, por el empleo de sales amónicas como potenciadoras de la acción de diuréticos mercuriales en el tratamiento de la ascitis y últimamente también por la administración de resinas amónicas de recambio catiónico. Todo ello llevó a la hipótesis de que la elevación del amoniaco en la sangre era el principal factor que iniciaba el coma en los enfermos con procesos hepáticos según expresaron PHILLIPS y colaboradores.

WALSHE, basándose en la conocida interacción del ácido glutámico con el amonio "in vivo", sugirió la administración de grandes dosis de ácido glutámico en el tratamiento del coma hepático, pero los resultados obtenidos por él y ulteriormente por otros autores son muy irregulares y tampoco se ha podido ver una relación estricta entre el grado del coma y las cifras de amoniaco en sangre y líquido cefalorraquídeo, por lo que no puede sosentenerse, a juicio de SEEGMILLER y cols., una relación de causa a efecto.

Otro de los fenómenos típicos del coma hepático es el olor característico que exhibe la respiración de estos enfermos y que se conoce corrientemente con el nombre de fetor hepático. Ha sido objeto de intensa investigación tratar de averiguar cuál es la composición química del producto que confiere dicho olor, y recientemente CHALLENGER y WALSHE han aislado metilmercaptano y dimetildisulfuro de la orina de un enfermo con un fuerte fetor hepático. Posiblemente el origen de este compuesto sulfuroso reside en la metionina liberada por hidrólisis de las proteínas durante la digestión intestinal; parece verosímil que estos productos y los catabolitos relacionados derivados de la metionina tengan importancia en la patogenia del coma hepático, dada la toxicidad de dicho grupo de sustancias. Se sabe que la metionina es tóxica cuando se administra en dosis excesivas a las ratas sometidas a una dieta pobre en proteínas (EARLE y cols.), y su producto de oxidación, el sulfóxido

de metionina, inhibe la formación de glutamina a expensas de amoníaco y ácido glutámico por la L. arabinosa, mientras que la sulfoximina que se produce en la harina por la agenización es responsable del cuadro de la histeria canina en animales alimentados con pan hecho a base de dicha harina.

Como pudo apreciarse hace años que el déficit de metionina en las ratas conduce a la producción de la necrosis hepática masiva, según vieron GLYNN, HIMS-WORTH y NEUBERGER, se generalizó en la clínica el empleo de este aminoácido para el tratamiento de diferentes procesos hepáticos. Sin embargo, como han demostrado SHEILA SHERLOCK y cols., los catabolitos de los aminoácidos sulfurados son potencialmente peligrosos y en presencia de una enfermedad del hígado esta potencialidad se actualiza, y así de 20 enfermos hepáticos a los que se administraban entre 8 y 20 gr. de metionina al día por vía oral, en nueve se apreció un empeoramiento indudable de su estado de conciencia; estos nueve casos habían mostrado previamente ataques espontáneos de coma o precoma. Siete enfermos con cirrosis portal que no habían tenido previamente trastorno cerebral toleraron dosis mucho mayores de metionina, hasta 100 gramos al día. Lo evidente es que no se apreció ninguna modificación significativa en la cifra del amoníaco sanguíneo, incluso en aquellos con un gran empeoramiento mental. La administración de metionina por vía intravenosa no se siguió de la aparición de síntomas mentales, incluso en aquellos enfermos en los que se presentaba después de la administración oral y la aureomicina por vía oral administrada durante un período de tiempo corto antes y durante la ingestión de metionina impidió también el desarrollo de dichos síntomas. Llegan a la conclusión de que el agente tóxico se produce en el intestino por la acción de la flora intestinal, aunque no existe evidencia indudable de algún efecto metabólico específico sobre la metionina de las bacterias intestinales.

Estos mismos autores, sobre la base de su experiencia condenan la administración de metionina en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, pero reconociendo que estos efectos tóxicos, incluso en enfermos susceptibles a ellos, pueden evitarse por la administración simultánea de un antibiótico de espectro amplio o por metionina intravenosa, y en cada caso deberá determinarse la presencia de otros factores para administrar o no dicho aminoácido.

Esto vuelve a poner de relieve la importancia de la flora intestinal en el desarrollo de la cirrosis o en el empeoramiento de la función del órgano ya enfermo. Las experiencias de GÖRGY y cols., confirmando las realizadas por el profesor JIMÉNEZ DÍAZ con VIVANCO y colaboradores de prevención de la necrosis masiva nutritiva del hígado por la administración simultánea de antibióticos, hablarían también en favor de la intervención de la flora intestinal en la producción de las lesiones hepáticas. La experiencia clínica obtenida por todos nosotros es el beneficioso efecto que se obtiene por la administración de antibióticos de espectro amplio, y preferentemente de la aureomicina, en los enfermos con cirrosis. FISHER y FALOON subrayan recientemente el efecto favorable de los antibióticos y encuentran un descenso en la cifra postprandial de amoníaco en sangre como resultado de administrar grandes dosis de neomicina a ocho enfermos con cirrosis hepática.

Es posible, pues, que el origen de las sustancias tóxicas que intervienen en la producción del cuadro del coma hepático resida en el intestino por acción de la flora intestinal, no ya sólo de la normal, sino más bien de la disbacteriosis que acompaña con frecuencia a los cuadros de cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFIA

- BALO, J. L. y KORPASY, B.—Arch. Path., 13, 80, 1932.
 CHALLENGER, F. y WALSHE, J. M.—Lancet, 1, 1.239, 1955.
 DE RIEMER, R. H., HINE, D. E. y HARPER, H. A.—An evaluation of ammonia intoxication in normal dogs and in dogs having a portacaval anastomosis. Surgical Forum, Philadelphia, 1955. Saunders, 205.

- EARLE, D. P., SMULL, K. y VICTOR, J.—J. Exper. Med., 76, 317, 1942.
 FISHER, C. J. y FALDON, W. W.—Brit. Med. J., 1, 1.357, 1956.
 GLYNN, L. E., HIMS-WORTH, H. P. y NEUBERGER, A.—Brit. J. Exp. Path., 26, 326, 1945.
 GÖRGY, P., STOKES, J., GOLDBLATT, H. y POPPER, H.—J. Exper. Med., 93, 513, 1956.
 HAHN, M., MASSEN, O., NENCKI, M. y PAVLOV, J.—Arch. f. Exper. Path. n. Pharmakol., 32, 161, 1893.
 McDERMOTT, W. V. y ADAMS, R. D.—J. Clin. Invest., 33, 1, 1954.
 MONGUJO, J. y KRAUSE, F.—Klin. Wschr., 13, 1.142, 1934.
 PHEAR, E. A., RUEBNER, B., SHERLOCK, S. y SUMMERSKILL, W. H. J.—Clin. Sci., 15, 93, 1956.
 PHILLIPS, G. B., SCHWARTZ, R., GABUZA, G. J. y DAVIDSON, C. S.—New Engl. J. Med., 247, 239, 1952.
 RIDDELL, A. G., KOPPLE, P. N. y McDERMOTT, W. V.—Surgery, 36, 675, 1954.
 SEEGMILLER, J. E., SCHWARTZ, R. y DAVIDSON, C. S.—J. Clin. Invest., 33, 984, 1954.
 WALSHE, J. M.—Lancet, 1, 1.075, 1953.

ARGININA Y AMONIEMIA

Conforme hemos expresado en el editorial anterior, se ha insistido en la literatura que el aumento de las cifras de amoníaco en sangre que se presenta en determinadas enfermedades ejerce un efecto tóxico, y en cuanto al régimen terapéutico se incluyen aquellas medidas designadas a reducir la concentración de dicho metabolito en la sangre. HARPER, NAJARIAN y SILEN pudieron ver en un estudio de los efectos de los aminoácidos inyectados intravenosamente sobre el amoníaco sanguíneo, que la arginina tenía una marcada capacidad para descender la amoniemia provocada experimentalmente; el nitrógeno ureico aumentaba paralelamente al descenso del amoníaco, sugiriendo que el efecto de la arginina sobre la amoniemia estaba mediatisado por el refuerzo de la producción de urea. Como consecuencia de los trabajos sobre el empleo del glutamato sódico para descender la amoniemia (WALSHE, McDERMOTT y colaboradores), NAJARIAN y HARPER han comparado el efecto de la arginina sobre la intoxicación amónica provocada experimentalmente con el del glutamato monosódico. Este estudio confirmó la superioridad de la arginina, tanto en la protección contra la intoxicación amónica como para el tratamiento. Esta propiedad de la arginina para disminuir significativamente la amoniemia en condiciones experimentales sugirió el ensayo de este producto con fines similares en los procesos clínicos asociados con amoniemias altas.

Efectivamente, NAJARIAN y HARPER han investigado la capacidad del clorhidrato de l-arginina administrado por vía intravenosa para descender la amoniemia en 15 enfermos que la mostraban elevada y que exhibían distintos grados de encefalopatía asociada con diversos procesos. En todos los casos se vió una reducción del amoníaco en la sangre, que se acompañó de mejoría en el estado mental. En dos de tres enfermos con una hepatitis viral grave a los que se dió arginina cuando estaban en coma profundo, respondieron en 4-26 horas con una marcada mejoría, tanto clínica como bioquímica. El descenso del nivel de amoníaco en sangre que se produjo después de la administración de arginina se acompañó siempre de un aumento significativo del nitrógeno ureico de la sangre, sugiriendo que el efecto de la arginina sobre el amoníaco puede estar mediatisado a través de su papel en el ciclo de la urea.

Esta propiedad puede atribuirse a su papel como precursor de la ornitina en el ciclo de Krebs-Henseleit de la urea. Las reacciones que intervienen en este ciclo, a juicio de dichos autores, son en mayor número que las que se señalaron en el trabajo original. El carbónico y el amoníaco en presencia de ATP reaccionan para formar el carbamil fosfato, y a través de un proceso de "transcarbamilación" el grupo carbamido se transfiere al ácido aspártico para formar el ácido carbamil-aspártico, que a su vez dona el grupo carbamido a la ornitina, formando citrulina y regenerando el ácido aspártico. A continuación, el ácido arginosuccínico, un compuesto que

resulta de la condensación de citrulina y aspártico, se desdobra en arginina y ácido fumárico. Finalmente, la arginina se convierte en el hígado bajo la influencia de la arginasa en ornitina y urea. El ácido fumárico forma últimamente ácido oxalacético que por transaminación regenera el ácido aspártico para ser utilizado en la formación del ácido arginosuccínico. Vemos, pues, que en la formación de la urea intervienen directamente cuatro aminoácidos: ácido aspártico, arginina, ornitina y citrulina. El ácido aspártico puede formarse por la transaminación del ácido oxalacético, un componente del ciclo del ácido cítrico, y la ornitina y la citrulina proceden de la arginina; este último aminoácido es, como vemos, esencial y posiblemente un precursor de otros componentes del ciclo de la urea.

No se ha referido el empleo clínico de la ornitina o citrulina con objeto de reducir la amoniemia; sin embargo, GREENSTEIN y cols. señalan que la citrulina y la ornitina no eran tan eficaces como la arginina para la protección contra la intoxicación amónica provocada experimentalmente en las ratas. La formación de la urea es normalmente la mayor vía para la eliminación del amoníaco; por lo tanto, esta reacción deberá ser el método más eficaz para reducir las cifras elevadas de amoníaco en sangre. El hecho de que la formación de urea es una función exclusiva del hígado plantea la cuestión de su eficacia en presencia de una marcada enfermedad del hígado. En contra de esta hipótesis puede señalarse que la extirpación experimental del 80-90 por 100 del hígado no produce efecto alguno significativo sobre la síntesis de la urea (MANN y BOLIMAN, MCMMASTER y DRURY) y que en los experimentos de perfusión utilizando hígados de perros intoxicados se demostró que la lesión del hígado debe ser extremada antes de que fracase la producción de urea (LOFFLER). Estos hallazgos experimentales se confirman por la experiencia clínica referida por NAJARIAN y HARPER, en la que la reducción del amoníaco sanguíneo y el aumento concomitante de la urea tenía lugar en presencia de un parénquima hepático profundamente lesionado.

El empleo de arginina u otra sustancia que descienda la amoniemia puede actualmente ser considerada como un medio de control inmediato de la intoxicación amónica y por ello el tratamiento de la intoxicación amónica en una enfermedad potencialmente reversible constitui-

rá la aplicación más satisfactoria de dicha terapéutica. Esta situación se aprecia en enfermos con función hepática normal a los que se han dado dosis tóxicas de sales amónicas y algunos enfermos con hepatitis viral aguda pueden incluirse en una categoría similar; desde este último punto de vista, dos casos de los autores antes citados subrayan el hecho de que el control de la intoxicación amónica constituye un elemento importante en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad. La situación sería análoga al control de la intoxicación potásica en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. Es de interés, y quizás de significación pronóstica, el hecho de que en ambos casos referidos la urea en sangre era anormalmente baja durante la fase aguda de la enfermedad y que el aumento hacia los niveles normales se acompaña del descenso de la amoniemia y de la mejoría clínica; ambos enfermos, al cabo de dos semanas, tomaban una dieta normal, la ictericia estaba disminuyendo y la función hepática tendía a la normalización. Se permitió una ingestión proteica hasta de 100 gr. diarios tan pronto como los enfermos fueron capaces de alimentarse por sí mismos y la tolerancia a las proteínas ingeridas pudo verse mediante la determinación ocasional del amoníaco en sangre, que siguió normal durante todo el período de convalecencia.

Es preciso un estudio ulterior para la valoración adecuada de la importancia de los aumentos del amoníaco en sangre en diferentes enfermedades, pero puede anticiparse que a través de la experiencia obtenida con la arginina, que efectivamente desciende la amoniemia, puede realizarse ya una valoración definida de la importancia patológica de dicho metabolito.

BIBLIOGRAFIA

- GREENSTEIN, J. P. y cols.—Cit. NAJARIAN y HARPER. Am. J. Med., 21, 832, 1956.
 HARPER, H. A., NAJARIAN, J. S. y SILEN, W.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 92, 558, 1956.
 LOFFLER, W.—Biochem. Ztschr., 112, 164, 1920.
 MANN, F. C. y BOLLMAN, J. L.—Arch. Path., 1, 681, 1926.
 McDERMOTT, W. V., WAREHAM, J. y RIDDELL, A. G.—New England J. Med., 253, 1.093, 1955.
 MCMMASTER, P. D. y DRURY, D. R.—J. Exp. Med., 49, 745, 1929.
 NAJARIAN, J. S. y HARPER, H. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 92, 560, 1956.
 NAJARIAN, J. S. y HARPER, H. A.—Am. J. Med., 21, 832, 1956.
 WALSH, J. M.—Lancet, 1, 1.075, 1953.

INFORMACION

MINISTERIO DE TRABAJO

Orden de 12 de enero de 1957 por la que se aumentan los haberes de los Médicos, Practicantes, Enfermeras y personal auxiliar sanitario no titulado que intervengan en la asistencia a los accidentados en el trabajo. (*Boletín Oficial del Estado* de 18 de enero de 1957.)

MINISTERIO DE LA GOBERNACION

Orden de 14 de enero de 1957 por la que se designan los Tribunales que han de juzgar los ejercicios de la oposición libre convocada por Orden de 9 de abril último (*Boletín Oficial del Estado* de 22 de abril de 1956) para provisión en propiedad de plazas de Médicos de Casas de Socorro y Hospitales Municipales. (*Boletín Oficial del Estado* de 24 de enero de 1957.)

Orden de 14 de enero de 1957 por la que se designan los Tribunales que han de juzgar los ejercicios de la

oposición libre convocada por Orden de 16 de abril último (*Boletín Oficial del Estado* de 25 de abril de 1956) para provisión en propiedad de plazas de Médicos Técnicos titulares. (*Boletín Oficial del Estado* de 24 de enero de 1957.)

ADMINISTRACION CENTRAL

EDUCACION NACIONAL

Dirección General de Enseñanza Universitaria.

Anunciando a oposición las cátedras de Patología general y Propedéutica clínica de las Universidades de Granada y Santiago.

Anunciando a oposición la cátedra de Dermatología y Venereología de la Universidad de Santiago.

Anunciando a oposición la cátedra de Psiquiatría de la Universidad de Salamanca. (*Boletín Oficial del Estado* de 29 de enero de 1957.)