

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXV

30 DE JUNIO DE 1957

NUMERO 6

REVISIONES DE CONJUNTO

COMA HEPÁTICO

A. ORTEGA NÚÑEZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

A mediados del pasado siglo, ROKITANSKI describió por vez primera el cuadro de la atrofia amarilla aguda del hígado, señalando la gravísima situación en que se encuentran los enfermos afectos de insuficiencia hepática terminal. Poco después, FRERICHS (1860) llamó la atención de los clínicos sobre los síntomas mentales presentados por los enfermos de atrofia amarilla aguda o de cirrosis en situación terminal (la "folie hépatique" de los autores franceses), atribuyéndolos a la insuficiente capacidad del hígado para eliminar la bilis, por lo que aplicó a este estado el término de "acolia". Se trataría, por tanto, de una intoxicación del organismo por productos originados en el metabolismo que normalmente serían detoxicados y eliminados por el hígado. LEYDEN, en 1866, adscribió este cuadro tóxico a la retención en sangre de ácidos biliares como consecuencia de la mala función hepática, y a semejanza del nombre aplicado al cuadro final de la insuficiencia renal (uremia), propuso el término de "colemia" para designar a este estado.

Pronto pudo observarse, sin embargo, que la presentación de este cuadro guardaba muy poca relación con la existencia o no de retención biliar: enfermos con obstrucción biliar completa no presentaban, al menos durante mucho tiempo, los síntomas de la gran insuficiencia hepática, y a la inversa, algunos enfermos podían morir incluso, en coma hepático, sin apenas presentar ictericia. Por otra parte, el cuadro tóxico provocado experimentalmente en los animales por la inyección de sales biliares no se parecía en nada al presentado espontáneamente en la clínica humana. Por estas razones, los nombres de "acolia" y "colemia" cayeron pronto en el olvido, al tiempo que los conceptos que querían significar, subsistiendo hasta nuestros días únicamente el término de "hepatargia", propuesto por QUINCKE,

para indicar el desfallecimiento agudo total del hígado.

En los últimos años, la introducción de nuevas técnicas ha logrado aportar numerosos datos para el mejor conocimiento de los mecanismos que intervienen en la producción del coma hepático; por otra parte, los trabajos de ADAMS y FOLEY¹ han señalado con mayor precisión la sintomatología psíquica y neurológica presentada por estos enfermos.

CUADRO CLÍNICO.

Aunque impropriamente, suele aplicarse en la actualidad el término de coma hepático no sólo al estado final, con pérdida absoluta de la conciencia en que entran los enfermos, con desfallecimiento funcional del hígado, sino también al cuadro clínico presentado por el enfermo los días, semanas o incluso meses antes de entrar en el verdadero coma.

La causa más frecuente que lo origina es la cirrosis hepática, pero también puede producirse en el curso de otras hepatopatías difusas, como hepatitis por virus de evolución maligna, hepatitis tóxicas y otros tipos de necrosis hepáticas. Con mayor rareza puede aparecer también el coma hepático en los períodos finales de enfermos con obstrucción completa de las vías biliares, cuando dicha obstrucción dura suficiente tiempo para ocasionar lesiones en el parénquima hepático, y también, a continuación de intervenciones sobre las vías biliares si, en su virtud, se originó en su interior una descompresión brusca. Existen también algunos casos en la literatura de coma hepático en enfermos con múltiples metástasis hepáticas, que sustituían casi por completo al parénquima funcionante. Por último, aparece con cierta frecuencia un cuadro semejante (el llamado "estupor episódico") en enfermos a los que quirúrgicamente se ha practicado una anastomosis portocava para el tratamiento de la hipertensión portal, aunque su función hepática sea normal o poco afectada.

Cuando el coma es el resultado final de una insuficiencia hepática progresiva, va precedido por una serie de síntomas reveladores del empeoramiento

funcional hepático. Uno de los más característicos, y bien conocido por todos los clínicos, es la disminución progresiva de la diuresis, señalada ya en la famosa frase de CHAUFFARD ("el termómetro de los hepáticos es el frasco de sus orinas"), y acompañada, por lo general, de retraso en la eliminación urinaria: opsiuria de GILBERT. Simultáneamente se acentúa la astenia; el enfermo se encuentra deprimido, cansado, en un estado de ánimo que unas veces se manifiesta por excitación, pero otras —las más— por depresión psíquica, tristeza y apatía, pareciendo estar indiferente ante los sucesos del mundo que le rodea. Aparecen signos de deshidratación intensa (con sequedad de la piel y de las mucosas), que contrasta con el acúmulo de agua en otros lugares del organismo, en forma de ascitis o edema. Si existía ictericia, puede acentuarse, pero no es obligado. Se producen hematomas, petequias, hemorragias mucosas, etc., reveladoras de una tendencia hemorrágica, a la que contribuyen, por una parte, la disminución de factores plasmáticos necesarios para la coagulación sanguínea (protrombina, proconvertina, etcétera), normalmente sintetizados por el hígado, y por otra, la afectación vascular (meiopragia capilar de Fiessinger), objetivada por la positividad del Rumpel-Leede, y por la aparición de nuevas telangiectasias. A todo esto suele aparecer fiebre y el aliento adquiere un olor especial (fetor hepático), difícil de describir, pero inolvidable cuando se ha percibido una vez, que persistirá después a lo largo de las etapas siguientes.

Es un olor húmedo, dulzón, que se ha comparado al de los ratones, al del indol (EPPINGER¹), al exhalado por un cadáver recién abierto (HIMSWORTH²), al olor mohoso (SCHIFF³), o, también, a una mezcla de olor a ajo y huevos podridos (DAVIDSON⁴), o de azúcar tostado y tierra húmeda (JIMÉNEZ DÍAZ⁵). El mismo olor se aprecia muchas veces también en el sudor (JIMÉNEZ DÍAZ⁶, HORACZEK), y en la orina, lo cual parece indicar que depende de alguna sustancia eliminada al mismo tiempo por la respiración, el riñón y el sudor. BUTT y MASON⁷ aislaron una amina ciclica de la orina de los enfermos con fetor hepático, y más recientemente, CHALLENGER y WALSHE⁸ han aislado de la misma fuente metilmercaptan y dimetildisulfuro, concluyendo que el fetor hepático se debe probablemente a una mezcla de dimetildisulfuro, dimetilsulfuro y metilmercaptan, sustancias que derivan de la metionina aumentada en el plasma de estos enfermos.

Tras estos pródromos, aparecen los síntomas premonitores del coma (precoma hepático), para acabar en muchos casos, después de más o menos tiempo, en el coma profundo. En la fase de precoma pueden distinguirse dos etapas sucesivas: la de coma inminente o amenaza de coma ("impending hepatic coma" de los anglosajones) y la de estupor o subcoma.

En la fase de coma inminente se encuentran como datos más característicos, según ADAMS y FOLEY⁹, las alteraciones psíquicas, los trastornos de la actividad motriz y las alteraciones electroencefalográficas.

Los trastornos psíquicos pueden manifestarse en forma diversa: unas veces consisten en alteraciones de la conducta, que llevan al enfermo a realizar actos antisociales. Se orinan o defecan en lugares inadecuados, van sucios, desastrados, protestan de todo, etc., por lo cual son con frecuencia tratados como enfermos psiquiátricos. En otras ocasiones se producen cambios importantes en la personalidad, o trastornos de la inteligencia o de la memoria, con

confusión mental, desorientación en el tiempo y en el espacio, amnesia, dificultad para realizar operaciones aritméticas o incluso para ejecutar otras órdenes más sencillas. Más frecuentemente se trata de una depresión progresiva, que sume al enfermo en un estado de indiferencia, se encuentran tristes, deprimidos, ausentes del mundo en que viven, desinteresados por todo y con la mirada "perdida en la lejanía", según frase de PHILLIPS.

Entre los trastornos motores, el más característico es el temblor, descrito por ADAMS y FOLEY¹⁰ con todo detalle. Consiste en una serie de movimientos rápidos e irregulares, involuntarios, de flexión y extensión de las articulaciones metacarpofalangicas de ambas manos y de las muñecas, acompañados de movimientos laterales de los dedos. Todo ello recuerda el batir de las alas de un pájaro, por lo que se le ha calificado como temblor de aleteo ("flapping tremor"). Falta en el reposo, se aminora con el movimiento intencional y se aumenta, en cambio, mandando al enfermo que mantenga los brazos extendidos, en pronación, con los dedos separados y las manos en flexión dorsal. En algunos casos puede apreciarse un temblor semejante en codos y hombros (especialmente cuando el enfermo coloca sus manos sobre la cabeza) o en las extremidades inferiores al colocar los pies en flexión dorsal. También puede observarse en la lengua (al sacarla), en los párpados (al cerrar los ojos con fuerza) y en los labios (al fruncirlos o al retraer las comisuras bucales).

Es éste uno de los signos más precoces del coma inminente (DAVIDSON¹¹), aunque no es completamente específico (pues se le observa también en algunos enfermos crónicos del pulmón, cor pulmonale, intoxicación por el bromo, uremia, etc.), si bien es cierto que puede faltar en algunas ocasiones.

Cuando el enfermo se recupera espontáneamente o bajo la acción del tratamiento, el temblor puede desaparecer, pero también puede persistir semanas o meses, de modo continuo o intermitentemente.

No es raro que el enfermo presente junto al temblor un cierto grado de incoordinación de movimientos, especialmente en la marcha, que puede llegar a ser claramente atáxica. Las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla pueden hacerse patológicas. También se puede observar disartria, trastornos de la visión, aumento excesivo del apetito, inversión del ritmo del sueño, subsaltos tendinosos y contracciones musculares bruscas del tipo de los movimientos coreicos, muecas, guiños, etc. En la exploración neurológica suele encontrarse hipertonia muscular generalizada que, a veces, recuerda a la de los parkinsonianos, o que puede acompañarse de hiperreflexia tendinosa y de clonus de rodilla y tobillo, como si se tratara de un cuadro piramidal. El reflejo plantar suele ser normal en este período, pero a medida que se progrés hacia el coma puede aparecer el signo de Babinski.

Las alteraciones del electroencefalograma (FOLEY, WATSON y ADAMS¹²) consisten en ondas lentas, de frecuencia igual a 1,5-3 por segundo, de tipo delta, alto voltaje, bilaterales, sincrónicas y simétricas, que en los primeros momentos aparecen en salvas, separadas por el ritmo alfa normal y localizadas preferentemente en ambas regiones frontales. Ulteriormente se extienden hacia atrás y hacia los lados, y acaban por generalizarse, hasta que todo el trazado está formado por este ritmo anormal. BICKFORD y BUTT¹³ han estudiado recientemente estas alteraciones, separando tres tipos distintos según la intensidad del coma.

En este estado de coma inminente el enfermo puede continuar un tiempo variable, oscilando entre unas horas o incluso semanas o meses. Espontáneamente, o bajo la acción del tratamiento, puede regresar toda la sintomatología. Unas veces esta mejoría será duradera, pero otras irá seguida después de más o menos tiempo de nuevas recaídas, constituyendo el llamado "coma hepático intermitente crónico". Finalmente, algunos enfermos presentan un empeoramiento progresivo, que les conduce a la *fase de estupor o subcoma*. La apatía se convierte en intensa somnolencia; el enfermo pasa la mayor parte del día adormilado, sin casi responder a los estímulos externos, como no sean intensos. El temblor y las alteraciones electroencefalográficas pueden persistir. Aunque en algunos casos se puede observar la remisión de los síntomas, es más frecuente que desde esta fase se pase al *coma profundo*, en el cual existe una pérdida total de la conciencia, con hipotonía muscular generalizada y arreflexia tendinosa, abolición del reflejo corneal y, frecuentemente, convulsiones. No es raro encontrar en estos momentos el signo de Babinski. Por regla general existe fiebre, acompañada de taquicardia y taquipnea, aunque a veces la respiración se torna lenta y profunda. Este estado, del cual es muy difícil salir, puede mantenerse por espacio de horas o de días, produciéndose la muerte finalmente, a veces precipitada por una bronconeumonía o una hemorragia gástrica masiva.

En comparación con los datos clínicos expuestos, los proporcionados por el laboratorio tienen poca utilidad para el diagnóstico de precoma hepático o para predecir su presentación. Es frecuente encontrar anemia más o menos intensa, existente ya antes de establecerse el coma, y leucocitosis de 10.000-15.000. La urea en sangre puede estar normal o puede elevarse como consecuencia de la oliguria progresiva o de la insuficiencia hepatorenal combinada (síndrome hepatorenal). Las pruebas de función hepática, aunque habitualmente positivas, no muestran grandes diferencias con las encontradas antes de establecerse el coma. La cifra de bilirrubinemia puede estar elevada como consecuencia de la hepatopatía que provocó el coma; pero, en ocasiones, es completamente normal: precisamente el coma hepático puede ser el final de los enfermos con hepatitis anictérica. El estudio de los iones sanguíneos suele revelar una hiponatremia e hipokalemia, y mediante técnicas especiales pueden demostrarse en sangre un aumento de los aminoácidos (especialmente de la cistina, metionina y ácido glutámico). En muchos casos el N amónico se halla aumentado en la sangre. Por último, el l. c. r. sale a presión normal, claro y transparente; las proteínas pueden estar aumentadas, pero las células suelen estar dentro de las cifras normales. Se ha señalado un aumento en el l. c. r. de ácido glutámico, glutamina y amoniaco. En la orina, aparte de la presencia de urobilinógeno y de bilirrubina, cuando la ictericia es intensa, pueden no encontrarse alteraciones. Con cierta frecuencia, sin embargo, se aprecia una albuminuria y cilindruria ligeras.

Las alteraciones neurológicas y psíquicas que acabamos de describir como típicas de la fase de precoma, pueden aparecer en forma aguda o en forma crónica. En el primer caso, el cuadro clínico puede ser la consecuencia del desfallecimiento hepatocelular progresivo, consecutivo a una hepatitis grave o a una cirrosis en período terminal, o bien puede deberse simplemente a la incidencia de ciertos factores capaces de desencadenar el coma en enfermos de ci-

rrosis cuya función hepática esté relativamente bien conservada. Las formas crónicas, caracterizadas por la sucesión de episodios de precoma, durante meses o años, con intervalos de bienestar, constituyen el llamado por SHERLOCK "coma hepático intermitente crónico", y se presentan en cirróticos con extensa circulación colateral portocava o en los casos de anastomosis portocava creadas quirúrgicamente para el tratamiento de la hipertensión portal cuando se someten a un régimen hiperproteico. La importancia de esta distinción radica en separar unos casos, en los que el coma aparece de modo espontáneo, como consecuencia de la evolución de la enfermedad hepática, y cuyo pronóstico suele ser fatal (coma hepático espontáneo), de otros, en los que el coma depende de factores exógenos (coma hepático provocado), sin que exista un grado serio de afectación funcional del hígado. En estos últimos, el pronóstico es mucho mejor, ya que con frecuencia pueden combatirse energicamente los factores desencadenantes del coma.

MAC DERMOTT y cols.¹³ hablan de *encefalopatía aguda espontánea*, *encefalopatía aguda exógena* y *encefalopatía crónica* para designar a estos tres tipos de enfermos, señalando que mientras en los dos últimos el coma depende de la acción tóxica ejercida sobre el sistema nervioso por sustancias nitrogenadas de procedencia intestinal (fundamentalmente el ion amonio), en el primero la toxicidad por el amonio no es sino uno de los muchos trastornos que se derivan del desfallecimiento agudo de la función hepática.

FACTORES DESENCADEANTES.

Con cierta frecuencia se precipita la entrada en coma por la administración imprudente de *hipnóticos y sedantes*. Todos ellos, y especialmente la morfina, son mal tolerados por los enfermos con afectación funcional hepática, puesto que su detoxificación se realiza normalmente en el hígado. Así, por ejemplo, GROSS ha comprobado experimentalmente que cuando la función hepática es deficiente, no se lleva a cabo en la cuantía normal la conjugación de la morfina con el ácido glucurónico.

También se metabolizan en el hígado normalmente el paraldehído (LEVINE y cols.¹⁴), la metadona (BONNYCASTLE y DELLA¹⁵), los barbitúricos de molécula larga y acción inmediata y los tiobarbitúricos, como el pentotal (SHIDEMAN y cols.¹⁶), por lo cual su administración puede ser muy peligrosa en estos enfermos. En cambio, los barbitúricos de acción prolongada, como el luminal, los bromuros y la meperidina o demerol, se eliminan en mayor cantidad por los riñones, por lo que ofrecen un margen de seguridad mayor en los enfermos hepáticos.

También suelen ser mal toleradas en general las *intervenciones quirúrgicas*, en parte por la acción nociva del anestésico empleado y en parte por los trastornos hidroiónicos y circulatorios del período postoperatorio. Así, el shock aumenta la anoxia hepática, empeorando aún más su función, con lo cual puede aumentar en sangre la concentración de amonio. El traumatismo de los tejidos, por otra parte, puede originar la liberación de sustancias nitrogenadas que contribuyan a este aumento.

En otras ocasiones el coma se instaura a continuación de una ingestión abusiva de *alcohol*. SELIGSON y cols.¹⁷ han demostrado recientemente que el alcohol origina una reducción importante en el contenido en ATP del hígado, factor fundamental, como es bien conocido, en multitud de procesos metabó-

licos y, entre otros, en la detoxificación del amonio mediante su transformación en glutamina.

En el hígado el alcohol es oxidado por dehidrogenación, cediendo hidrógeno y electrones al ácido pirúvico y al fermento difosfopiridinucleótido. El pirúvico se transforma entonces en láctico, y el difosfopiridinucleótido se reduce, con lo cual se deprime la actividad del ciclo de Krebs, formándose en consecuencia menos cantidad de ATP.

También las *infecciones agudas* (neumonía, peritonitis, etc.), y las alteraciones en el equilibrio hidroiónico, originadas por las *paracentesis* repetidas, los *vómitos* y *diarreas*, o las dietas sin sal excesivamente rígidas, pueden desencadenar la entrada en coma por el mecanismo que veremos más adelante.

La administración oral de aminoácidos y la alimentación rica en proteínas, tan recomendadas clásicamente en el tratamiento de la insuficiencia hepática, pueden precipitar la entrada en coma como consecuencia de la liberación bajo la acción de las bacterias intestinales, de radicales nitrogenados tóxicos (amonio, etc.), que pueden absorberse a través de la pared intestinal. Igualmente, los medicamentos que contienen el radical amonio (*cloruro amónico, resinas cambiacaciones saturadas con amonio, urea, etc.*) pueden actuar de un modo similar. Recientemente, WEBSTER y cols.¹⁹ han observado que el *diamox* (acetazolamida) puede ocasionar el coma hepático en cirróticos que previamente presentaron episodios de precoma, al tiempo que se aumenta el amonio sanguíneo, sin que dicho aumento dependa directamente del nitrógeno de la molécula del *diamox*, ya que éste se elimina casi por completo por la orina. Probablemente (DAWSON y cols.²⁰) la hiperamoniemia es la consecuencia de una acción inhibidora ejercida por el *diamox* sobre la utilización tisular del amonio. WATSON y cols.²⁰, y después el grupo de SHERLOCK²¹, han señalado que también la *metionina* puede inducir el coma hepático cuando se administra por vía oral sin elevar simultáneamente la amoniemia, por un mecanismo que se discutirá más adelante.

Finalmente, el cuadro del precoma y coma hepático puede desarrollarse a raíz de una *hemorragia digestiva*, ocasionada casi siempre a partir de varices esofágicas. Si la hemorragia es suficientemente intensa, el shock producido dificulta seriamente la función hepática; pero, además, a expensas de la sangre vertida en la luz del tubo digestivo, se liberan por acción de las bacterias productos nitrogenados, entre los cuales se halla el ion amonio, que, pasando a la circulación, ejercen su efecto tóxico sobre el sistema nervioso central. Así se explica que en los enfermos que entran en coma como consecuencia de hemorragias digestivas, se encuentren valores altos del amonio sanguíneo (RIDELL²²), y que después de la introducción experimental de sangre en el intestino de enfermos hepáticos, se obtengan los mismos resultados (YOUNG).

MECANISMO DE PRODUCCIÓN.

Desgraciadamente, todavía no tenemos un concepto claro sobre el mecanismo íntimo por el que se llega a producir el coma hepático. Ante la preponderancia de los síntomas neurológicos y psíquicos se han estudiado las relaciones existentes entre hígado y cerebro, sin que hasta la fecha se hayan logrado datos concluyentes. Los estudios anatomo-

patológicos no aclaran el mecanismo por el que se desencadenan estos síntomas, puesto que las lesiones encontradas no son suficientes para explicar su producción. Efectivamente, el estudio histológico del hígado perteneciente a enfermos que murieron en coma hepático demuestra una falta absoluta de paralelismo entre la intensidad de las lesiones encontradas y los síntomas que el enfermo presentó en vida. Junto a hígados gravemente afectos con intensa degeneración, destrucción de lobulillos, etc., sorprende a menudo ver otros cuya estructura se halla relativamente bien conservada, a pesar de que el enfermo murió con todo el cuadro de la hepataria. Por otra parte, existen casos que mueren como consecuencia de otras causas, distintas del coma hepático, y que, en cambio, presentan lesiones extensas frente a las cuales uno no se explica cómo pudo evitarse el desfallecimiento hepático.

En cuanto al sistema nervioso central, tampoco los hallazgos anatopatológicos aclaran mucho. Del detenido estudio realizado por ADAMS y FOLEY¹ se deduce que la lesión más característica presentada por los enfermos muertos en coma hepático es el aumento en número y tamaño de los astrocitos protoplasmáticos en diversos lugares del sistema nervioso central, lesión que, aparte de no explicar el cuadro clínico, tampoco es específica de este estado, puesto que puede observarse también en casos de anoxia cerebral severa, acidosis diabética, porfiria, delirium tremens, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Korsakoff, intoxicación por el arsénico, status epileptico, etc.

Debe tratarse, por tanto, de un trastorno bioquímico, capaz de afectar el metabolismo del sistema nervioso central, originando el cuadro que hemos descrito. Teóricamente podría deberse a la producción de sustancias tóxicas, como consecuencia de la enfermedad hepática, que actúasen sobre el sistema nervioso central, o bien, al déficit de ciertos factores necesarios para el normal metabolismo del cerebro. Sin embargo, hasta la fecha no ha podido demostrarse con seguridad ninguna sustancia que por exceso o por defecto sea responsable del coma hepático.

Dado el papel central que el hígado ocupa en el metabolismo de los principios inmediatos, del agua, de los iones, etc., se comprende que cuando la función hepática fracase se produzcan importantes alteraciones metabólicas.

En 1849, ROKITANSKY describió en casos fatales de atrofia amarilla aguda la existencia de cristales de leucina y tirosina sobre la superficie del corte del hígado. Poco después (1860), FRERICHS aisló dichos aminoácidos en forma cristalina de la orina de estos enfermos. La introducción de nuevas técnicas y, sobre todo, la cromatografía en papel, ha permitido estudiar en estos últimos años los aminoácidos existentes en los líquidos del organismo, demostrándose que en los enfermos en coma hepático consecutivo a necrosis masivas del hígado existe un aumento notable de los aminoácidos en la sangre circulante, especialmente de la cistina, metionina y ácido glutámico. Simultáneamente existe aminoaciduria²³ (cistina, beta-amino-isobutírico, etc.). Todo ello se debe, por un lado, al fracaso de la deaminación oxidativa de los aminoácidos, normalmente llevada a cabo en el hígado, y por otro, a la autolisis hepática, que libera al plasma los componentes nitrogenados de sus células necrosadas. Sin embargo, es muy probable que estos trastornos no jueguen un papel fundamental en la patogenia del coma hepático, ya que cuando éste se presenta en el curso de otros pro-

cesos (cirrosis hepática, etc.), no se encuentra el aumento de los aminoácidos en la sangre y en la orina, o sólo en pequeña cantidad.

No ocurre lo mismo, en cambio, con otras alteraciones del metabolismo proteico. Ultimamente se ha acumulado una serie de datos de índole clínica y experimental que parecen demostrar la importancia que en el desencadenamiento del coma hepático tiene el aumento del amoniaco sanguíneo, hasta el punto de que algunos autores llegan a designarlo con el término de "coma amoniogénico".

El papel del amoniaco en la producción del coma hepático viene discutiéndose desde hace muchos años. A finales del siglo pasado, los trabajos realizados por la escuela de PAVLOV (HAHN, MASEN, NENCKI y PAVLOV²⁸, 1893) sobre la función del hígado, mediante la creación en los perros de la fistula de Eck, llevaron a demostrar la falta de tolerancia frente a la alimentación proteica presentada por estos animales. Cuando a un perro con fistula de Eck se le daba a comer carne, desarrollaba un cuadro neurológico caracterizado por temblor, alteraciones en la marcha, indiferencia, irritabilidad, etc., que podía llegar a la ceguera, acabando con un estado estuporoso, seguido de convulsiones y, finalmente, de muerte. Si se suspendía la alimentación cárnea, el animal podía recuperarse y sobrevivir. Pensaron entonces que este cuadro se debía a algún tóxico para el sistema nervioso, originado en el catabolismo proteico (probablemente el amoniaco), ya que el mismo cuadro podía observarse tras la administración de cloruro amónico. Aunque las técnicas empleadas no eran muy seguras y los resultados obtenidos no fueron muy convincentes, NENCKI, PAVLOV y ZALESKI²⁹ señalaron ya que en estos animales existía un aumento del amonio sanguíneo. Posteriormente, otros autores estudiaron también al perro con fistula de Eck, especialmente FISCHLER³⁰, cuyos trabajos fueron realmente fundamentales. FISCHLER describió dos cuadros distintos en los animales a los que se había realizado la anastomosis portocava: 1) El cuadro de la intoxicación cárnea, estudiado previamente por PAVLOV y cols., que se acompaña de aumento de la amoniemia (FISCHLER, MATTHEWS, BALO y KORPASSY³¹); y 2) El síndrome glucoprivo, caracterizado por hipoglucemia progresiva que acaba produciendo la muerte, tanto más fácilmente desencadenable cuanto menos hidrocarbonados se aportaran con la dieta.

En 1934, MONGUIÓ y KRAUSE³² demostraron de modo indudable que el síndrome de la intoxicación cárnea de los perros con fistula de Eck se debe a una intoxicación por el ion amónico, puesto que podía reproducirse con facilidad, aumentando el amoniaco sanguíneo mediante la administración de sales amónicas. Este hecho ha sido confirmado recientemente por otros autores (RIDDELL y cols.³³, DE RIEMER y cols.³⁴, etc.).

Desde el punto de vista clínico BURCHI³⁵ había señalado ya en 1927 el aumento del amonio sanguíneo en los cirróticos, confirmándolo posteriormente VAN CAULERT y DEVILLER³⁶ (1932) y FULD³⁷ (1933). Por otra parte, se sabía también (VAN CAULERT y DEVILLER³⁸) que la administración de sales amónicas o de urea a los enfermos de cirrosis podía conducirles a un estado grave con convulsiones, delirio y coma, que se acompañaba de aumento del amonio sanguíneo. En 1936, KIRK³⁹ realizó un estudio muy detallado del amonio en sujetos con y sin enfermedades hepáticas, concluyendo que, si bien era frecuente encontrarlo elevado en los cirróticos, este aumento estaba más relacionado con la existencia de una circulación colateral con abundantes anastomosis vasculares entre los territorios porta y cava, que con la afectación funcional hepática: en las hepatitis no existía ese aumento del amonio sanguíneo, y, por otra parte, podía extirparse el 80 por 100 del hígado a los animales sin que apareciera amoniaco en la circulación periférica. Estos resultados se aceptaron como definitivos hasta que, en 1952, PHILLIPS y cols.⁴⁰ señalaron cómo en los cirróticos la administración de cloruro amónico, o de otras sustancias de las que pudiera derivarse el ion amonio (urea, resinas de cambio de cationes sa-

turadas con amonio, dieta rica en proteínas, etc.), podía desencadenar alteraciones mentales y electroencefalográficas, temblor, etc., similares a las señaladas por ADAMS y FOLEY como características del coma amenazante o inminente. Poco después (1954), McDERMOTT y ADAMS⁴¹ observaron episodios de confusión mental, seguidos de estupor y coma en un enfermo cuyo hígado no estaba enfermo, pero al que se le había realizado una anastomosis portocava en el curso de una intervención por carcinoma de páncreas. Denominaron a este cuadro "estupor episódico", y observaron que durante el mismo se producían alteraciones electroencefalográficas similares a las del precoma y coma hepático. Además, el nivel de amonio en sangre se hallaba elevado durante los episodios de estupor, los cuales, podían desencadenarse por la ingestión de una dieta rica en proteínas, de cloruro amónico, urea, etc., evitándose, en cambio, si el aporte proteico diario se reducía a 40 g. Al realizarse en gran escala el tratamiento de la hipertensión portal mediante la creación de anastomosis portocava, este fenómeno ha podido ser observado después por un gran número de autores (HAVENS y CHILD; FALCON y cols.⁴²; FISHER y FALLON⁴³, etc.).

En resumen: todo indica que el cuadro del precoma y coma hepático se acompaña de un aumento del amonio en sangre, pudiendo ser precipitado por la administración de sustancias nitrogenadas capaces de liberar en la luz intestinal el amonio, y que, tanto en el animal de experimentación como en la clínica humana, la creación de una anastomosis portocava puede desencadenar un cuadro similar, si se administran sales amónicas *per os*, o una alimentación rica en proteínas. Ante la posibilidad de que el ion amonio sea el causante de las alteraciones neurológicas y psíquicas que aparecen durante el coma hepático, se ha intentado averiguar: 1.) los mecanismos por los que se origina la hiperamoniemia, y 2.) la posible acción ejercida por el ion amonio sobre el sistema nervioso central.

En condiciones normales no existe prácticamente nada de amonio libre en la sangre circulante, lo cual no ocurre, en cambio, en la sangre de la vena porta. Observaciones ya antiguas (NENCKI y PAVLOV²⁹) demostraron que en el perro, la concentración de amonio es muy superior en la sangre de la vena porta que en la sangre de la vena hepática o de la circulación general, y que, además, si se ligaban las venas mesentéricas (FOLIN y DENIS⁴⁴, 1912), el amonio sanguíneo se reducía considerablemente. Todo ello indica que en la luz intestinal, y como consecuencia probablemente de la actividad ureásica de las bacterias, se produce amoniaco a partir de productos nitrogenados. Ese amoniaco, conducido como ion amonio por la porta hasta el hígado, es altamente tóxico, por lo que debe ser transformado en dicho lugar en otra sustancia no tóxica. Efectivamente: BOLLMAN, MANN y MAGATH⁴⁵ demostraron hace años que después de la hepatectomía aumenta el nivel de amonio en sangre, al tiempo que disminuye la concentración de urea. Si al mismo tiempo se extirpan los dos riñones, el nivel de urea en sangre permanece constante, sin tendencia a subir, indicando así que su síntesis se suspende totalmente al ser extirpado el hígado. Posteriormente, KREBS y HENSELEIT⁴⁶ y⁴⁷ demostraron que en el hígado el amonio es transformado en urea, en presencia de ornitina y de arginina.

Trabajos más recientes (COHEN⁴⁸; RATNER⁴⁹, ⁵⁰ y ⁵¹) han completado nuestros conocimientos acerca del ciclo de la urea, o ciclo de la ornitina. Actualmente se cree que el amonio, con el CO₂ en presencia de adenosintrifosfato (ATP), produce un compuesto denominado carbamil-fosfato, cuyo grupo carbamilico

(CONH₂) se transfiere (transcarbamilación) bajo la acción de una transcarbamilasa al ácido aspártico, formando ácido carbamilaspártico. Este cede el grupo carbamilico a la ornitina, formándose citrulina, y regenerándose el ácido aspártico. Citrulina y aspártico se condensan para dar lugar al ácido arginosuccínico, el cual, a su vez, se desdobra en arginina y ácido fumárico. La arginina, bajo la acción del fermento arginasa, se desdobra en ornitina y urea. El ácido fumárico, por su par-

te, oxalacético quemada en el ciclo de Krebs, se producen 12 moléculas de ATP, lo que suponen 120.000 calorías almacenadas. Parte de esta energía es utilizada en las reacciones que conducen a la formación de urea.

Si la casi totalidad del amonio producido en la luz intestinal es transformado en urea por el hígado, evitando así su paso a la circulación, es evi-

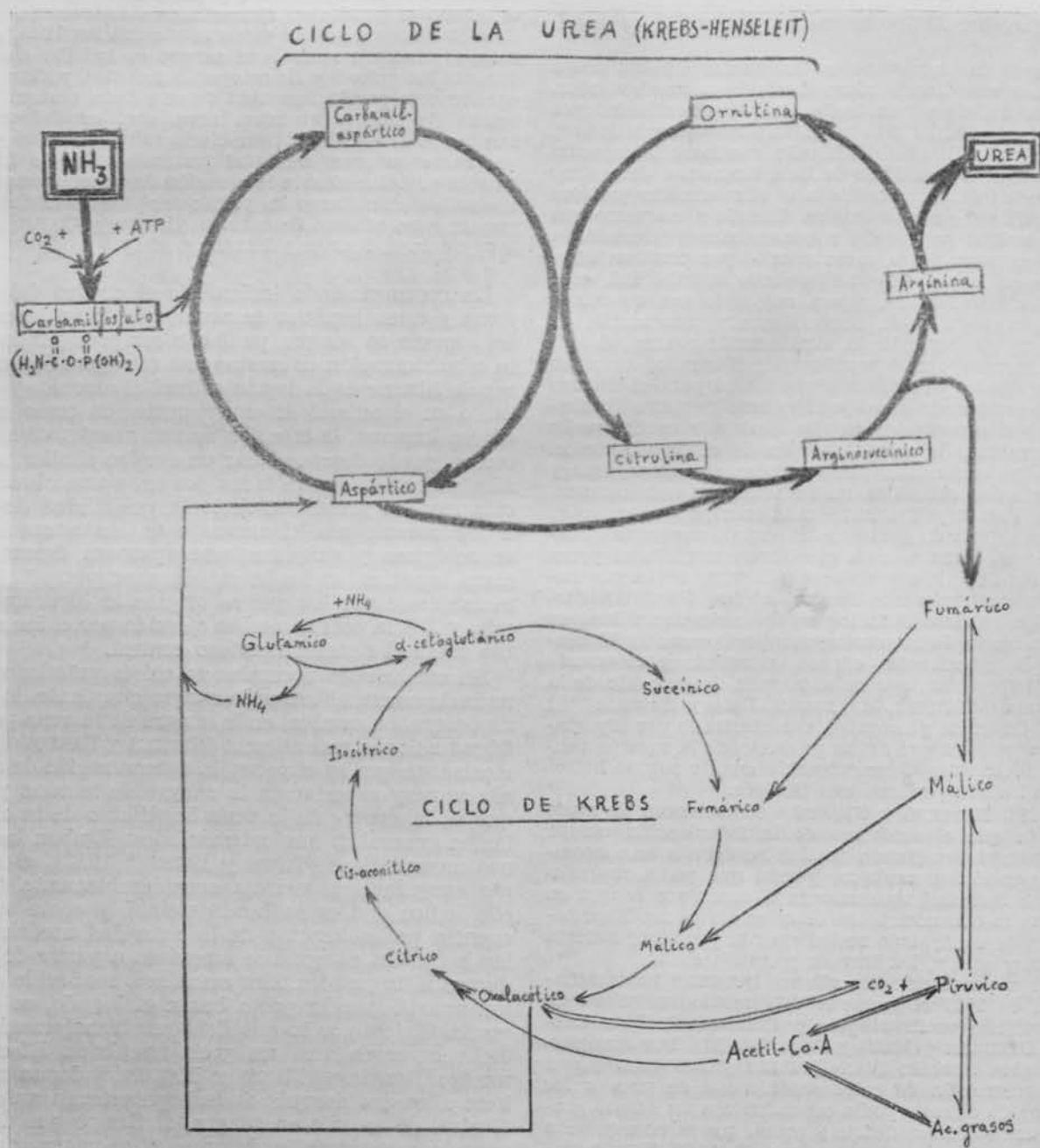


Fig. 1.—El ciclo de la urea y sus relaciones con el ciclo del ácido cítrico.

te, ingresa en el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs), intimamente relacionado con el de la ornitina. Uno de los productos originados en el ciclo de Krebs, el ácido alfa-cetoglutárico, se transforma bajo la acción del amonio en ácido glutámico, y éste puede ceder su grupo amino (transaminación) al oxalacético (también producido durante el ciclo), con lo cual se regenera el ácido aspártico (véase esquema). Durante el ciclo del ácido cítrico, se liberan grandes cantidades de energía, que en su mayor parte (aproximadamente el 60 por 100) se almacena como ATP. Se calcula que por cada molécula

diente que podrá producirse un aumento del amonio en sangre por dos mecanismos distintos:

- 1) Cuando el hígado sea incapaz de llevar a cabo la transformación de amonio en urea;
- 2) Cuando la sangre de la vena porta, rica en amonio, en lugar de ir al hígado, discurre a través de anastomosis creadas espontánea o quirúrgicamente hacia el territorio de la cava.

Experimentalmente son necesarios grados muy profundos de afectación hepática para que desapa-

rezca la función formadora de urea a partir del amoníaco llegado con la sangre de la vena porta. MANN y cols.⁵⁰ observaron cómo los perros con profunda afectación hepática por el tetracloruro de carbono, son capaces todavía de utilizar el amoníaco de la sangre portal en la síntesis de urea, y del mismo modo, los perros hepatectomizados parcialmente continúan llevan a cabo la síntesis de urea aunque se les haya extirpado el 80-90 por 100 del parénquima hepático (MANN y cols.⁵⁰, McMMASTER y DRURY⁵¹). Sin embargo, es evidente que si la función hepática se afecta lo suficiente, o si disminuye intensamente el grado de oxigenación necesario para que las células hepáticas lleven a cabo el ciclo de la ornitina, parte del amoníaco llegado al hígado con la porta no se transforma en urea, y en consecuencia, puede pasar a la suprahepática y a la circulación general, elevando entonces la amoniemia. Por esta razón, el amoníaco sanguíneo aumenta en el shock (NELSON y SELIGSON⁵²; TRAEGER y cols.⁵³), e incluso en la insuficiencia cardíaca congestiva (BESSMAN y EVANS⁵⁴), y experimentalmente, después de la ligadura de la arteria hepática (PARNAS y KLISIECKI⁵⁵; WILHELMY y LONG⁵⁶), sobre todo si previamente se realiza una anastomosis portocava (RAPPAPORT⁵⁷).

El segundo mecanismo es el responsable de la hiperañoniamia de los animales con fistula de Eek o de los enfermos a los que se realiza una anastomosis portocava, y de los cirróticos que, teniendo una función hepática relativamente buena, tienen espontáneamente una extensa circulación colateral entre los sistemas de la porta y de la cava (KIRK⁵⁸; SINGH y cols.⁵⁹; MANN y cols.⁶⁰). Ultimamente, SHERLOCK y cols.²¹ han comprobado la realidad de ambos mecanismos comparando la concentración de amonio en la vena suprahepática y en las venas periféricas, basalmente, y después de administrar por vía oral cloruro amónico. En los enfermos con profunda afectación de la función hepática (hepatitis graves, cirróticos en mal estado), la concentración de amonio era mayor en la vena hepática que en las venas periféricas en condiciones basales, y después de la ingestión de cloruro amónico se elevaba mucho más en la sangre de la vena hepática que en la de las venas periféricas. En cambio, en los cirróticos con función hepática relativamente bien conservada, pero con extensa circulación colateral, sucedía justo a la inversa. Ello demostraba que en el primer caso el amonio de procedencia intestinal había atravesado el hígado enfermo, mientras que en el segundo pasaba a la circulación general a través de las anastomosis. En ambos casos, el ion amonio llega a la circulación general, desde la vena porta, por lo que designan a estos estados con el nombre de *encefalopatía porto-cava*⁵⁹ ("portal-systemic encephalopathy").

No se sabe a ciencia cierta el mecanismo íntimo por el que el amonio altera el funcionamiento del sistema nervioso central. Desde luego se trata de un poderoso veneno metabólico capaz de inhibir la glucolisis anaerobia y de estimular la aerobia en los cortes de cerebro (WEIL-MALHERBE¹⁰¹), originando convulsiones y muerte a los animales cuando se inyecta a dosis suficientes por vía intravenosa. Igual resultado se obtiene cuando se inyecta a conejos o a ratones el fermento ureasa, que destruyendo la urea sanguínea, libera amoníaco en la circulación.

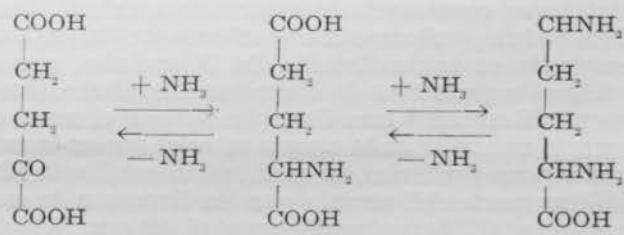
Comparando la concentración de ion amonio en la sangre arterial y en la sangre de la vena yugular en los enfermos en coma hepático, BESSMAN y BESSMAN⁶⁰ encontraron una diferencia marcada a favor de la primera, lo cual indicaba que el cerebro

"utiliza" de algún modo parte del amonio que a él llega con la sangre arterial. Teóricamente pueden existir dos modos de llevar a cabo esta utilización:

1) Incorporando el ion amonio a la molécula del ácido glutámico, bajo la acción del ATP, para formar un cuerpo no tóxico: la glutamina.

2) Combinándose el amonio con el ácido alfa-cetoglutárico, bajo la influencia de una glutámico-dehidrogenasa, para formar ácido glutámico.

Se ha demostrado *in vitro* que los cortes de cerebro son capaces de formar glutamina a expensas de glutámico y amoníaco en presencia de glucosa (WEIL-MALHERBE⁶¹), lo cual apoyaría la primera posibilidad, lo mismo que el aumento del contenido en glutamina encontrado en el cerebro, músculo y plasma de los perros hepatectomizados (FLOCK y cols.⁶²), y en la orina, plasma y l. c. r. de los enfermos en coma hepático (WALSHE⁶³ y ⁶⁴). Sin embargo, para que se lleve a cabo la síntesis de glutamina se requiere ATP y mayor consumo de oxígeno, y lejos de ello, en el coma hepático el consumo de oxígeno del cerebro se halla muy disminuido (FAZEKAS y cols.⁶⁵; WECHSLER⁶⁶). Por otra parte, no existe ninguna relación entre el estado clínico y el nivel plasmático de glutamina (SEEGMILLER y cols.⁶⁷), por lo cual se piensa por muchos autores que, aunque pueda formarse al final glutamina, el ion amonio se incorpora primero al ácido alfa-cetoglutárico, dando lugar al ácido glutámico, en la forma siguiente:



a. alpha-cetoglutarico a. glutamico Glutamina

Ulteriormente se formaría la glutamina por amidación del glutámico.

Según BESSMAN y BESSMAN⁶⁰, al consumirse el alfa-cetoglutárico en la formación de glutámico, se resta al ciclo de Krebs, con lo cual éste se paraliza, originando el trastorno neurológico y psíquico. En favor de ello iría el menor consumo de oxígeno por el cerebro de los enfermos en coma hepático (WECHSLER y cols.⁶⁸; FAZEKAS y cols.⁶⁵), con flujo sanguíneo normal, y la inhibición del ciclo de Krebs encontrada por RECHNAGEL y POTTER⁶⁹ al añadir amoníaco a los cortes de hígado.

Sin embargo, tampoco esta explicación está libre de objeciones, según se deduce de trabajos más recientes. Según WEBSTER y DAVIDSON⁷⁰, durante el coma hepático, el cerebro no siempre capta el amonio llegado con la sangre arterial, e incluso en algunos casos el nivel de amonio en la sangre de la vena yugular a nivel del bulbo es mayor que a nivel de la arteria. FAZEKAS y cols.⁶⁵, relacionando la diferencia arteriovenosa de amonio con la velocidad de la circulación cerebral, tampoco confirman el aumento en la utilización del amonio por el tejido cerebral señalado por los BESSMAN. Por último, SUMMERSKILL y cols.⁷¹ han demostrado muy recientemente que la utilización del amonio por los tejidos periféricos y por el cerebro está afectada en los enfermos hepáticos, sobre todo durante el coma. Al no utilizarse el amonio, este ion puede ejercer su acción tóxica sobre el sistema nervioso, desencadenando el coma.

De lo expuesto hasta aquí parece deducirse que el aumento del ion amonio en la sangre es el factor fundamental en el desencadenamiento del coma hepático. Sin embargo, cuando se dosifica el amonio sanguíneo en un grupo grande de enfermos en esta situación, mediante el método de CONWAY o el de SELIGSON, se encuentra una falta ostensible de paralelismo entre la mayor o menor intensidad del coma y la concentración de amonio en la sangre venosa periférica (TRAEGER y cols.³⁰; SCHWARTZ y colaboradores³¹; EISEMAN y cols.³²; FAZEKAS y cols.³³; SEEGMILLER y cols.³⁴; SHERLOCK y cols.³⁵). Aunque por lo general la concentración de amonio aumenta al empeorar el estado psíquico y neurológico del enfermo, existen casos (aproximadamente el 10 por 100, según SHERLOCK³⁵) que presentan cifras normales a pesar de hallarse en la situación de precoma o de coma hepático, pudiendo incluso llegar a la muerte sin que se haya producido la hiperamoniamia. Las dosificaciones de amoniaco en sangre durante las etapas terminales presentan grandes fluctuaciones sin relación alguna con el estado neurológico. Por otra parte, existen enfermos hepáticos que no presentan síntomas neurológicos ni psíquicos y en los cuales puede encontrarse un aumento del amonio sanguíneo.

Sé ha intentado explicar esta falta de paralelismo diciendo que el nivel de amonio sanguíneo no revela el nivel de amonio intracelular, que en definitiva sería el que ocasionaría la alteración cerebral. También podría atribuirse a imperfecciones del método empleado en la dosificación del N amónico, o a la utilización periférica de dicho ion. En efecto, BESSMAN y BRADLEY³⁶ han demostrado que el nivel de amonio es mayor en la sangre arterial que en la sangre venosa periférica, lo cual indica que los tejidos utilizan parte del amonio que les llega con la sangre arterial. Aproximadamente el 40 por 100 del amonio que llega al músculo con la sangre arterial es utilizado, mediante su unión con el alfa-cetoglutarato para formar ácido glutámico, y de esta forma puede darse el caso de que, existiendo una concentración elevada, tóxica, en la sangre arterial (que es la que llega al cerebro), se encuentren niveles más bajos o incluso normales en la sangre venosa donde habitualmente se hacen las determinaciones. Por esta razón, cuando la dosificación del amonio se lleva a cabo en la sangre arterial, en lugar de en la venosa, se observa una relación más estrecha entre los valores obtenidos y el estado clínico del enfermo.

Finalmente, puede suceder que el amonio sea solamente uno de los tóxicos que contribuyan a la producción del coma hepático, y, entonces, la relación entre el estado clínico y la amoniemia sería similar a la relación existente entre el coma urémico y la cifra de urea sanguínea (SINGH y cols.³⁶). En este sentido no deja de ser interesante el que en los enfermos hepáticos la administración de metionina por vía oral, tan recomendada desde hace años, pueda precipitar la entrada en coma hepático sin que simultáneamente exista un aumento del amonio sanguíneo (WATSON³⁷, SHERLOCK³⁸). Normalmente, la metionina es utilizada incorporándose a las proteínas como tal aminoácido, o bien, actuando como fuente de cisteína y de grupos metílicos lábiles, para la síntesis de colina, adrenalina, creatina, carnosina, N-metilnicotinamida, etc. Muchas de estas transmetilaciones se llevan a cabo en el hígado, y, por tanto, cuando su función es deficiente, la metionina, al no ser metabolizada, se acumula en el plasma. Por esta razón, tiene en realidad poco objeto el seguir dando metionina a estos enfermos, ya que

precisamente tienen un exceso de la misma en la sangre, que no pueden metabolizar. El grupo de SHERLOCK³⁸ ha estudiado en los enfermos de hepatitis el efecto de la administración de este aminoácido, concluyendo que cuando se da por vía oral, a dosis altas, puede desencadenar la entrada en coma hepático, cosa que, en cambio, no sucede cuando se administra por vía intravenosa. Pero lo que tiene más interés, es que si, previa y simultáneamente, se anula la flora intestinal mediante la administración de aureomicina, la metionina no desencadena el coma aunque se tome por la boca, lo cual indica que no es seguramente la propia metionina la responsable del cuadro, sino algún producto tóxico originado a sus expensas por la flora intestinal. Ello no es improbable desde el momento en que se conocen derivados de la metionina con una evidente acción tóxica. El sulfóxido de metionina, por ejemplo, se comporta como un antimetabolito del ácido glutámico para el lactobacillus arabinosus³⁹ y⁴⁰, impiadiendo su unión al amonio para formar glutamina, y otro derivado, la metionina-sulfoximina (producida en las harinas tratadas por agene), desencadena el síndrome de la histeria canina, reversible bajo la acción de la glutamina⁴¹.

Por otra parte, en el 1. c. r. de los enfermos en coma hepático existen cantidades detectables de sulfóxido de metionina, cosa que normalmente no ocurre.

Es posible que entre los productos nocivos derivados de la metionina se encuentren el metilmercaptan y el dimetildisulfuro, responsables, según CHALLENGER y WALSHE⁴², del fetor hepático. Efectivamente: se ha podido ver que las mitocondrias del hígado de la rata forman metilmercaptan a partir de la metionina⁴³, y que, además, un fermento existente en el hígado, la tionasa⁴⁴, libera metilmercaptan a partir de otro aminoácido azufrado: la S-metilcisteína.

Con respecto al metabolismo de los hidratos de carbono, ya señalamos cómo en el animal de experimentación la anulación total de la función hepática mediante la creación de una fistula de Eck (FISCHLER⁴⁵), o la hepatectomía (MANN y MAGATH), conduce a un cuadro hipoglucémico, con convulsiones, que FISCHLER⁴⁶ llamó síndrome glucoprivo. No obstante, en la clínica humana es excepcional encontrar hipoglucemia marcada en los sujetos en coma hepático, existiendo únicamente casos contados que la presentaron, como los publicados por NADLER y WOLFF, CRAWFORD, HAWARD, MOORE y LUCKE y MALLORY⁴⁷. Hemos de admitir, por tanto, que en los enfermos hepáticos el hígado no llega a fracasar totalmente en su función, probablemente porque se produce la muerte antes de que tal cosa suceda (JIMÉNEZ DÍAZ⁴⁸). Si es cierto que la hipoglucemia no suele aparecer en los enfermos en coma hepático, es evidente, en cambio, que existen otros datos demostrativos de que el metabolismo de los hidratos de carbono no se lleva a cabo normalmente en estos enfermos.

Teniendo en cuenta que el tejido nervioso obtiene la casi totalidad de la energía que le es necesaria de la oxidación de la glucosa, es evidente que la disminución en el consumo de oxígeno del cerebro de los enfermos en coma hepático indica ya una deficiente utilización de la glucosa por el tejido nervioso.

Además se ha demostrado que en los enfermos hepáticos en situación grave, y sobre todo durante el coma, existe un aumento notable en la concentración sanguínea de ácido láctico (JIMÉNEZ DÍAZ y SÁNCHEZ CUENCA⁴⁹; ADLER⁵⁰), ácido pirúvico

(SNELL y BUTT⁵²; AMATUZIO⁵⁴) y ácido alfa-cetoglútarico (CARFAGNO y cols.⁵⁵). Recientemente, el grupo de SHERLOCK⁵³ ha señalado que este trastorno, evidente en los casos de coma hepático por fracaso hepatocelular, falta en cambio con frecuencia en los enfermos con encefalopatía porto-cava, con buena función hepática y extensa circulación colateral. En estos últimos, sin embargo, el aumento del amonio sanguíneo desencadenado mediante la administración de cloruro amónico puede acompañarse de una elevación en el nivel sérico de pirúvico, lo cual indicaría que la hiperamonemia interfiere de algún modo la utilización hidrocarbonada por los tejidos. Por otra parte, es probable que la defectuosa utilización tisular de los cetoácidos (comprobada por AMATUZIO y cols.⁵⁴) pueda, a su vez, contribuir al aumento del amonio sanguíneo (FAZEKAS⁵⁶), ya que normalmente la energía liberada en la decarboxilación oxidativa de los cetoácidos se emplea en parte en la incorporación del amonio a la molécula del glutámico para la formación de glutamina.

No sabemos aún a qué se debe esta mala utilización de los cetoácidos por los tejidos existente durante el coma hepático; en vista de la importancia que en estos procesos tiene la cocarboxilasa (pirofosfato de tiamina), y el factor recientemente descubierto con el nombre de ácido tióctico o lipoico (OCHOA⁵⁷), se ha pensado en un déficit vitamínico como responsable de estos trastornos, aunque en realidad no existen datos que lo demuestren. Es posible que en estas circunstancias el hígado sea incapaz de formar cocarboxilasa a expensas de la vitamina B₆ o tiamina (WILLIAMS y BISSELL⁵⁸); pero no existen pruebas suficientes para afirmarlo. DAVIDSON⁵⁹ señala que no puede pensarse de modo alguno en una deficiencia en vitamina B₆, ya que por un lado, el cuadro clínico no se parece en nada al de la psicosis de Korsakoff o al de la encefalopatía de Wernicke, debidas realmente a esta carencia, y por otro, la administración de vitamina B₆, que de modo sistemático se suele realizar en estos enfermos, no es capaz, por sí sola, de evitar la entrada en coma.

El equilibrio hidroelectrolítico también suele presentar profundas alteraciones durante el coma hepático, y en muchos casos es probable que contribuya muy en primera línea a su producción. La oliguria progresiva que caracteriza al desfallecimiento hepático se acompaña en muchos casos de un aumento en la cifra de urea sanguínea, que puede contribuir a la producción de un tipo especial de coma, estudiado por NONNEMBRUCH, con el nombre de síndrome hepatorenal. Se debe unas veces simplemente a la oliguria; otras, a la simultánea afectación de la función hepática y renal por causa infecciosa (enfermedad de Weil), o tóxica (tetracloruro de carbono); finalmente, en otros casos, la insuficiencia renal puede interpretarse como consecuencia de un simultáneo fracaso disenzimático hepatorenal (JIMÉNEZ DÍAZ⁶⁰).

No está claro si la oliguria se debe a un aumento de la hormona antidiurética o a cambios en la hemodinámica renal, causantes de una disminución del filtrado glomerular. El aumento de eliminación urinaria de hormona antidiurética (RALLI⁶¹) apoya el primer supuesto, pudiendo ser debido a una menor destrucción de la hormona por el hígado insuficiente, o más bien, a una mayor producción, como respuesta a la disminución del volumen plasmático durante la formación de la ascitis (GABUZDA y cols.⁶²). Tampoco existen datos suficientes para pensar que

la liberación por el hígado del material vasodepresor de Shorr (VDM), o ferritina, de conocida acción antidiurética, intervenga en la oliguria de los enfermos hepáticos.

Junto a la oliguria y opsiuria, existe en los enfermos con insuficiencia hepática frecuentemente un grado mayor o menor de deshidratación, con sed intensa, lengua seca, etc., y al mismo tiempo un aumento del agua extracelular bajo la forma de edemas y ascitis, sin que ello guarde una relación estrecha con la aparición del coma. Lo mismo sucede con las alteraciones encontradas en la concentración de iones. Por regla general, la eliminación urinaria de sodio se halla muy disminuida en los enfermos de cirrosis hepática, sobre todo durante la formación de ascitis, no siendo mayor de 1-5 mEq./24 horas, pero dicha eliminación no varía al instaurarse el coma. Esta retención de sodio se debe a un estado de hiperaldosteronismo secundario originado, bien por un fracaso de la destrucción hepática de aldosterona, o más probablemente por la hipersecreción cortical de esta hormona, en respuesta a la deshidratación y a la disminución del volumen plasmático, a través de una estimulación de los receptores de volumen. Es curioso que, al tiempo que se retiene sodio, existe con frecuencia en estos enfermos hiponatremia. En algunos casos el tratamiento implantado (dieta sin sal, diuréticos mercuriales, paracentesis repetidas, resinas de cambio de iones, etc.) es la causa de esta natropenia (síndrome de deplección salina de Schroeder), pero en otros se debe simplemente a la dilución, si el enfermo, con oliguria y retención de agua, bebe mucha agua al tiempo que ingiere poca sal. Por último, se ha visto en algunos casos (TALSO y cols.⁶³), que el sodio total intercambiable del organismo está aumentado a pesar de existir hiponatremia, aunque el contenido de agua esté normal o solo ligeramente aumentado. En estos casos la hiponatremia puede deberse a una redistribución del sodio, con aumento de la fracción intracelular.

El potasio sérico puede estar aumentado durante las etapas finales de la insuficiencia hepática si, al mismo tiempo, hay afectación funcional de los riñones. Entonces la hiperkalemia sigue al aumento del nitrógeno no proteico, consecuencia de la insuficiencia renal. Pero con más frecuencia, el potasio es normal o bajo en el curso del coma hepático, sin que tampoco exista relación entre la hipokalemia y la intensidad del cuadro clínico.

Ultimamente, VANAMEE y cols.⁶⁴ han llamado la atención sobre la presentación de *alcalosis respiratoria* en algunos enfermos en coma hepático y el posible papel que ésta pueda jugar en su producción. Según ellos, el aumento del amonio sanguíneo puede ser el responsable de la alcalosis respiratoria al originar una hiperventilación, como la que aparece en los animales a los que se inyectan sales de amonio. En estos animales la alcalosis se acompaña de convulsiones y de alteraciones electroencefalográficas que recuerdan a las observadas durante el coma hepático, y la administración de carbónico hace desaparecer la alcalosis y aumenta la tolerancia del animal al amonio perfundido.

Todas estas alteraciones hidroelectrolíticas deben ser tenidas en cuenta en el momento de poner el tratamiento al enfermo en coma hepático, pero no podemos pensar que en todos los casos sean las responsables directas del cuadro que el enfermo presenta. En algunos, sin embargo, parece existir una relación estrecha entre el trastorno hidroiónico des-

encadenado por las paracentesis y la producción del coma. JIMÉNEZ DÍAZ¹² ha señalado cómo los cirróticos con ascitis pueden responder a las paracentesis de dos modos distintos: en unos casos (ascitis "i", o inofensiva), el enfermo está animado, tiene apetito, la tensión es normal, no existen fenómenos de exsicosis, presentan la lengua húmeda, y las cifras de sodio y colinesterasa en el suero son, asimismo, normales. En ellos, después de realizada la paracentesis, se asiste a una mejoría notable: los edemas se reabsorben, el enfermo respira mejor, se encuentra más aliviado, y el sodio persiste normal. Frente a éstos existen otros (ascitis "l", o letal), que, antes de realizar la punción, se encuentran déprimidos e indiferentes, con edemas no explicables sólo mecánicamente, piel seca y, sobre todo, lengua seca, a menudo con hipotensión, y en los cuales, las cifras de sodio y colinesterasa en sangre son bajas. La paracentesis en estos enfermos suele tener consecuencias fatales: la depresión y la adinamia se acentúan, después de la extracción del líquido ascítico; la diuresis disminuye de modo alarmante, con frecuencia se produce fiebre, la hiponatremia se acentúa aún más y poco a poco el enfermo se hunde en un estado de estupor que le conduce al coma irreversible. Es indudable que en ellos el coma ha sido precipitado por la extracción del líquido ascítico. En ambos casos, la causa de la ascitis persiste, por lo que se reproduce rápidamente, con la consiguiente pérdida de agua y de sal. Pero en los primeros se tolera bien por ser todavía capaces de regular su metabolismo hidrosalino, mientras que en los segundos la defectuosa regulación del metabolismo hidroelectrolítico hace intolerable la nueva pérdida de agua y de iones a la cavidad peritoneal. Frente al estado "homeohídrico" en que los primeros se encuentran, está el estado "poiquilohídrico", que conduce al coma a los enfermos del segundo grupo.

De todo lo hasta aquí expuesto podemos concluir que todavía no se conoce a ciencia cierta "el" mecanismo por el que un enfermo entra en coma hepático, aunque sí conocemos algunos de los facto-

res que pueden contribuir al mismo. Es probable que, como piensan McDERMOTT y cols.¹³, EISEMAN y colaboradores¹⁴ y algunos otros, no todos los enfermos que entran en coma hepático lo hagan por el mismo mecanismo, pudiéndose distinguir dos tipos distintos: 1) los casos que desarrollan síntomas psíquicos y neurológicos de forma aguda (*encefalopatía aguda exógena*), o crónica (*encefalopatía crónica*), como consecuencia de factores exógenos (ingestión de sales amónicas, dieta hiperproteica, hemorragias digestivas, etc.), que aumenten el nivel de amonio sanguíneo. En ellos el coma es debido principalmente a la acción tóxica del amonio sobre el sistema nervioso central, y el tratamiento con glutamato sódico puede lograr buenos resultados; 2) en el segundo, se incluyen los casos en los que el coma es el resultado final del desfallecimiento progresivo y espontáneo de la función hepática, por hepatitis, cirrosis avanzadas, etc. (*encefalopatía aguda espontánea*). El aumento del amonio sanguíneo puede jugar en estos últimos un papel, más o menos importante, pero no pasa de ser una de las muchas alteraciones metabólicas originadas por el desfallecimiento de la función hepática. El glutamato sódico, por tanto, no logrará en estos enfermos ningún efecto. Es indudable que en este segundo grupo las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, del agua, de los iones, etc., contribuyen notablemente al desenlace fatal. No obstante, dentro de este grupo existen enfermos en los que el coma se instaura, a pesar de mantener una eliminación urinaria normal, un balance electrolítico normal, y a pesar de no presentar aumento sérico de amonio ni de N no proteico. Estos enfermos nos hacen pensar, como dice DAVIDSON¹⁵, en que "aunque los factores discutidos más arriba puedan ser importantes en la génesis del coma hepático, existen probablemente otros disturbios aún no definidos que pueden tener importancia primaria en la patogenia del coma hepático".

(La bibliografía en la pág. 424.)