

## RÉSUMÉ

On fait une brève étude de l'histoire et du concept anatomique et pathogénique du mégacolon congenital ou maladie de Hirschprung ainsi que de son pronostic et traitement.

On a présenté 6 cas de cette maladie, dont 4 prouvés par l'étude microscopique. En nous basant sur ces cas on a étudié la symptômatologie clinique et les données radiologiques de cette maladie.

## NOTAS CLÍNICAS

## ESTUPOR HEPÁTICO INTERMITENTE (\*)

J. C. DE OYA y M. AGUIRRE.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Clínica de la Concepción. Madrid.  
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

En pocos terrenos de la clínica, los cambios que incesantemente se producen en nuestras ideas, han tenido tanta repercusión como sobre la patología del hígado y, más concretamente, sobre el tratamiento de la cirrosis. Aquí, en estos últimos años, los progresos en la interpretación de muchos de los fenómenos que pueden surgir en la evolución de estos enfermos, han conducido a una rectificación muy profunda de nuestra actitud terapéutica. No obstante esto, todavía tenemos ocasión de observar enfermos con fenómenos que, hasta cierto punto, pueden ser obviados en el momento actual. Creemos de interés, con el propósito de llamar la atención sobre estos problemas, comunicar brevemente un caso de reciente observación, muy elocuente a este respecto.

Enfermo M. D. N., de cincuenta y siete años, pocero, de la provincia de Lugo, refería que hacia cinco o seis años había tenido durante cuatro o cinco días ligera ictericia sin fiebre ni dolores. Siguió siempre bien hasta hace un año, en que le repitió el cuadro, y paulatinamente se fué hinchando, especialmente el vientre y los tobillos. Le diagnosticaron una cirrosis hepática y le dispusieron un tratamiento con dieta sin sal y diversas medicinas, con lo que mejoró de su ascitis y de los edemas al tiempo que le reapareció el apetito, pero pasados unos meses (en el verano pasado) empezó a tener días en que se quedaba profundamente dormido; sus familiares podían despertarlo estimulándole fuertemente, con lo que conseguían que les hablase, tomase los alimentos, etcétera. Estas situaciones duraban dos o tres días, en alguna ocasión incluso más y le repetían, irregularmente, cada quince o veinte días. Otras veces la somnolencia era mucho más profunda, y a pesar de estimularle de diferentes maneras no lograban despertarle en absoluto. De estas crisis más graves había tenido dos o tres, la última y más intensa en Navidades, en que había estado en completo coma por espacio de cuatro o cinco días. Durante estos accidentes no tenía ningún síntoma especial —vómitos, fiebre, etc.—. Aparte de esto, continúa con

muy buen apetito y come mucho, está siempre cansado y algo somnoliento en ocasiones. Las deposiciones son de color claro y la orina es muy encendida y en escasa cantidad.

Era bebedor habitual, por lo menos de un litro de vino diario. De siempre recuerda epistaxis frecuentes; no enfermedades venéreas. Mujer y cinco hijos, sanos.

En la exploración a su ingreso tenía buen estado de nutrición, numerosas telangiectasias en mejillas y colarición subictérica en conjuntivas.

Durante la exploración y el interrogatorio tiene aspecto deprimido y somnoliento, contesta bien a las preguntas, pero a veces lo hace inadecuadamente; habla despacio, en ocasiones silabeando. Lengua muy saburral. En abdomen se palpa el hígado a tres traveses de dedo de la arcada costal derecha, muy duro, de superficie irregular, con borde afilado. Se palpa el polo inferior de bazo. No hay circulación colateral en la pared abdominal; no tiene ascitis ni edemas en las extremidades inferiores. Escaso vello en el tórax y el pubiano de disposición femenina; no tiene ginecomastia.

La exploración neurológica es negativa; los reflejos tendinosos están exaltados, pero no tiene Babinski, etcétera.

En la orina: Densidad, 1.021; no albúmina ni glucosa; leves indicios de pigmentos biliares; urobilina, ++++ sedimento, normal. La velocidad de sedimentación, 71 de índice; 85 por 100 de hemoglobina con recuento y fórmula leucocitaria normal. La reacción de Hanger era positiva, ++++; el MacLagan, 18,8 unidades; el Kunkel 38,5 unidades. La colinesterasa, 100 mm<sup>3</sup> CO<sub>2</sub>/100 c.c. de suero. La colema directa, 1,41 mg. por 100 c.c.; indirecta, 1,77; colema total, 3,18 mg. por 100 c.c.

Los iones del suero: Cloro, 109 mEq./L.; sodio, 135 mEq./L.; potasio, 4,4 mEq./L.

La reserva alcalina era de 21,8 mEq./L.

En la exploración del esófago se objetivaron con toda seguridad grandes varices en el tercio inferior del mismo.

Era, pues, una cirrosis hepática tipo Laennec con pruebas funcionales muy positivas y una extensa derivación de la circulación porta a través de las varices esofágicas, que en su evolución había presentado, con una frecuencia sorprendente, estas alteraciones del nivel de la conciencia con somnolencia y estupor unas veces de franco coma en otras. Este cuadro neuropsiquico, por este carácter de reversibilidad e intermitencia, ha sido separado del coma hepático—generalmente muy grave y sólo recientemente reversible en mayor número de casos—que aparece como etapa final de un fracaso funcional del hígado, en 1954, por MAC DERMOTT ADAMS<sup>1</sup>, con el nombre de "estupor hepático intermitente", y por SHEILA SHERLOCK y su grupo

(\*) Presentado al III Congreso Nacional de Medicina Interna. Madrid, junio 1958.

como "coma hepático intermitente crónico" <sup>2</sup> asociado a lo que ellos señalaron como "encefalopatía porto-sistémica" en cirróticos con intensa circulación colateral del territorio porta.

Este cuadro se ha referido al aumento de absorción de sustancias tóxicas por el intestino, con toda probabilidad el amoniaco, en relación

Enfº M.D.N. 20-III-58

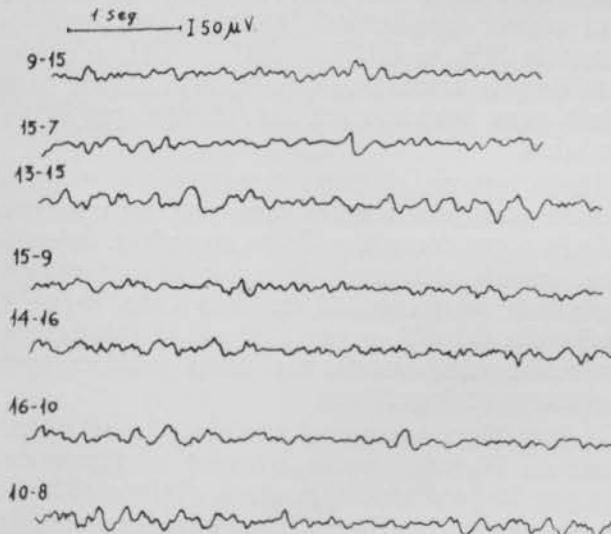


Fig. 1.

con dietas ricas en proteínas o con la administración de sustancias nitrogenadas como el cloruro amónico, la urea y la metionina <sup>2</sup> y <sup>3</sup>. Por la existencia del shunt circulatorio, el amoniaco alcanzaría la circulación general burlando el paso por el hígado, que normalmente lo transformaría en urea. Por esto, algunos autores <sup>4</sup> y <sup>5</sup> hablan ya de coma hepático "exógeno" para señalar a estas formas crónicas intermitentes, en oposición al coma hepático "endógeno" de la insuficiencia hepática, aunque esta distinción no pueda hacerse de una manera tajante, dado que, aparte de que las alteraciones bioquímicas, electroencefalográficas y clínicas sean las mismas en los dos grupos, los factores precipitantes del coma pueden ser múltiples y actuar también en los llamados endógenos <sup>6</sup> y <sup>7</sup>. No dudamos que en nuestro enfermo su estupor intermitente tenía que estar en relación con el tratamiento. En efecto, este enfermo había sido bien tratado en cuanto que había recibido antibióticos, extractos hepáticos, complejos vitamínicos, etc., y no había tomado metionina ni otros de los llamados "protectores hepáticos". Cabía la posibilidad que fuese el Diamox, que le habían indicado para la ascitis; le provocaba diuresis de 3-4 litros al día y lo tomó en repetidas ocasiones. La acetazolamida (Diamox) puede producir el coma hepático en los cirróticos <sup>8</sup> no por su acción natriurética, sino más bien por una acción directa enzimática sobre el cerebro <sup>9</sup> o sobre el riñón <sup>10</sup>, aumentando el nivel del amoniaco en la sangre arterial. Pero en este caso no encontramos relación entre la toma del diurético y la aparición de los episodios de estupor.

Con todo el tratamiento, su apetito había mejorado de manera extraordinaria y progresivamente había llegado a comer copiosamente. Tomaba aproximadamente 200 gr. de carne todos los días con 250 gr. de queso, y además jamón, leche, pescados, etc. Es decir, pasaba probablemente todos los días de los 100 gr. de proteínas y no dudamos que a esto se debía su cuadro psíquico intermitente. A su ingreso, en el electroencefalograma se observaban ritmos lentos de 4-6 por segundo de poco voltaje, difusos y generalizados (fig. 1). Al enfermo se le dispuso una dieta totalmente exenta de proteínas y se le dió aureomicina por vía oral (1 gr. al día). Rápidamente su situación psíquica empezó a cambiar, el lenguaje se hizo normal, su sensorio se aclaró totalmente y el mismo enfermo se pudo dar cuenta del cambio profundo operado en su situación mental. El electroencefalograma a los pocos días (fig. 2) se ha normalizado: muestra ritmos alfa de 8 por segundo y poca amplitud, que se recogen en zonas posteriores de ambos hemisferios y se bloquean con estímulos sensoriales.

Las alteraciones electroencefalográficas han sido muy estudiadas en el coma hepático y algunos <sup>11</sup> califican al electroencefalograma como la prueba funcional hepática más útil introducida en los últimos años. Se señalan patrones diversos. BICKFORD y BUTT <sup>12</sup> distinguen un primer estadio de ondas theta difusas de 4 a 7 por

Enfº M.D.N. 27-III-58

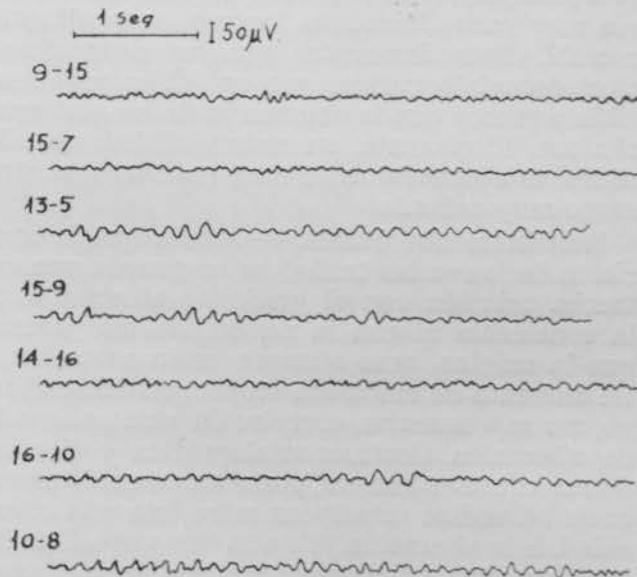


Fig. 2.

segundo; un segundo período de ondas "trifásicas"—una deflexión mayor negativa, precedida y seguida inmediatamente de ondas positivas de mucha menor amplitud—, y un tercer período de ondas delta, arrítmicas, sin sincronía bilateral. En el primer estadio los enfermos sólo tendrían confusión mental, en tanto que los segundos y terceros corresponderían a situaciones co-

matosas o semicomatosas. Estos autores conceden un gran valor al electroencefalograma, y especialmente a las ondas trifásicas que, aunque no privativas del coma hepático—también las han visto en la anestesia por el éter y en estados convulsivos—, no se encuentran en comas producidos por otras causas.

PARSONS-SMITH y cols.<sup>13</sup> subdividen más los estadios y diferencian cinco grados: A) Sólo supresión del ritmo alfa generalizado y aparición de potenciales más rápidos y aplana-dos—poco específicos de alteración psíquica de origen hepático—. B) Ritmos alfa inconstantes, sustituidos por ondas lentas de 5-7 por segundo (generalmente sobre lóbulos temporales). C) Ondas de voltaje medio de 5-6 por segundo sobre ambos hemisferios, pero todavía con aparición de ritmos alfa. D) Estas ondas lentas son ya constantes y se distribuyen por todas las áreas; y E) El ritmo de 5-6 por segundo es reemplazado por descargas bilaterales y sincrónas de 2 por segundo de aparición frontal e irradiación hacia occipital.

Han encontrado con poca frecuencia el ritmo trifásico y valoran especialmente los estadios C) y D), poco frecuentes en el adulto normal (al revés de lo que ocurre en los niños), pero que se pueden encontrar en lesiones orgánicas profundamente situadas—inflamaciones, tumores—o en alteraciones bioquímicas—uremia, hipopotasemia—y a veces en la fase precoz de la hipertensión intracraneal.

Lo más característico de estas alteraciones cuando se asocian al precoma hepático es su presencia cuando el estado psíquico está todavía muy poco alterado o, incluso, es totalmente normal. Esto demuestra que las alteraciones electroencefalográficas son un índice más sensible y precoz que la valoración de los síntomas clínicos. Finalmente, su reversibilidad, cuando se tratan adecuadamente estos enfermos, es otro rasgo muy saliente.

Recientemente, POSEN<sup>13 a</sup> señala que la aparición de las ondas trifásicas no guarda una estrecha relación con el grado de afectación de la conciencia ni con la naturaleza del proceso que la origina, pero siempre están asociadas a un aumento de amoniaco en sangre. Sin embargo, no se encuentra correlación entre el grado de alteración electroencefalográfica y el nivel de amoniaco en sangre, como en general tampoco se ha podido establecer entre éste y la intensidad de la alteración psíquica<sup>14, 15 y 15 a</sup>. Esto ha hecho poner en duda si en realidad sería el amoniaco el tóxico o sólo—como sucede con la elevación de la urea en la insuficiencia renal—es expresión de una alteración metabólica en la que pueden engendrarse otras sustancias que serían las responsables de la alteración psíquica.

Muy recientemente, WARREN<sup>16</sup> cree haber encontrado una nueva explicación a estos hechos. Probó la toxicidad de diferentes sales amónicas en el ratón y ha visto que ésta aumenta paralelamente a la elevación del pH de la sangre que

puedan producir. Así, la toxicidad va incrementándose desde el cloruro amónico al acetato, bicarbonato, carbonato y, finalmente, al hidróxido amónico, que produce mayor alcalinización. Al tiempo vió que la relación amoniaco/ión amónico ( $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ ) aumenta a medida que el pH asciende y cree que el aumento de toxicidad de las distintas sales se puede deber a dos efectos: a que el aumento del pH eleve la permeabilidad por sí solo de la barrera hematoencefálica o que esta mayor alcalinidad favorezca se desvíe la ecuación  $\text{NH}_3 + \text{HOH} = \text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$  en el sentido de gas amoniaco, que tendría mayor habilidad para penetrar en las células que el ión amónico.

Dado que en el coma hepático<sup>17 y 18</sup> puede existir alcalosis respiratoria por hiperventilación (a veces con pH = 7,70) se podría, independientemente del nivel de amoniaco en sangre, modificar su toxicidad en cada caso, según la variación del pH, y explicar así la falta de correlación entre amoniemia, coma y alteraciones electroencefalográficas.

Ahora bien, sea por el amoniaco, si esta hipótesis de WARREN recibe ulterior confirmación; sea por la producción de otros tóxicos, el hecho cierto es que las dietas hiperproteicas que, sin duda, desde PATEK en la clínica (ver<sup>11</sup>) y también experimentalmente son tan fundamentales para la regeneración de la célula hepática, en los enfermos son directamente perjudiciales no, y esto es importante subrayarlo, porque afectan a la función hepática, sino por su acción tóxica sobre el sistema nervioso.

Es difícil en el momento actual saber qué cantidad de proteínas pueden tolerar estos enfermos, ya que la indicación de mantenerles con dietas hipoproteicas no puede sostenerse largo tiempo después de haber salido de la situación de estupor.

La tolerancia individual es muy variable y hay casos que con 20 gr. de proteínas por día ya pueden tener síntomas. Una solución al problema es la administración de antibióticos con la dieta más o menos rica en proteínas. Con tetraciclinas se puede impedir el coma hepático por administración de metionina<sup>19</sup> a cirróticos. Con neomicina<sup>20</sup> y<sup>21</sup>, que por absorberse poco podría actuar durante más tiempo sobre la flora intestinal con actividad ureasa, también se obtiene disminución de la formación intestinal de amoniaco y descenso de la amoniemia. FAST y colaboradores<sup>22</sup>, con dietas de 90 gr. de proteínas por día en cirróticos, han podido ver cómo con neomicina o paromicina descendía la amoniemia y mejoraba el estado psíquico para volver a agravarse en cuanto se suspendían los antibióticos.

En nuestro enfermo, después de la dieta apro-teica y antibióticos, se le fueron aumentando las proteínas hasta 50 gr. por día continuando con antibióticos intermitentemente, con lo que su situación a los tres meses continúa siendo muy sa-

tisfactoria en cuanto a su estado psíquico se refiere.

Sin embargo, a pesar del tratamiento sostenido, en algunos casos el amoníaco más tarde vuelve a elevarse<sup>20</sup>, posiblemente a partir de fuentes extraintestinales (disminución de la función hepática o renal, disminución de la toma de amoníaco por el músculo, etc.).

El tratamiento con ácido glutámico, con arginina, con ácido lipoico—que empleamos en los primeros momentos—, tiene una utilidad difícil de valorar en el momento presente y ocupan un papel secundario en comparación con la disminución de las proteínas de la dieta, los antibióticos e incluso los enemas<sup>7</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. McDERMOTT, W. V. y ADAMS, R. D.—J. Clin. Invest., 33, 1, 1954.
2. SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H. J., WHITE, L. P. y PHEAR, E. A.—Lancet, 2, 453, 1954.
3. PHILIPS, G. B., SCHWARTZ, R., GABUZDA, G. y DAVIDSON, C. S.—New England J. Med., 247, 239, 1952.
4. ALEXANDER, R. W., BERMAN, E. y BALFOUR, D. C.—Gastroenterology, 29, 711, 1955.
5. WEBSTER, L. T. y DAVIDSON, C. S.—J. Clin. Invest., 35, 191, 1956.
6. SHERLOCK, S. y SUMMERSKILL, W. H. J.—Lancet, 2, 689, 1956.
7. SUMMERSKILL, W. H. J., WOLFE, S. y DAVIDSON, C. S.—Am. J. Med., 23, 59, 1957.
8. WEBSTER, L. T. y DAVIDSON, C. S.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 91.
9. WEBSTER, L. T.—Am. J. Med., 21, 130, 1956.
10. POPPELL, J. W., CUAJANCO, F., HORSLEY, J. S., RANDALL, H. T. y ROBERTS, K. E.—Clin. Research Proc., 4, 137, 1956.
11. CHALMERS, T. C.—Ann. Int. Med., 48, 320, 1958.
12. BICKFORD, R. G. y BUTT, H. R.—J. Clin. Invest., 34, 790, 1955.
13. PARSONS-SMITH, B. G., SUMMERSKILL, W. H. J., DAWSON, A. M. y SHERLOCK, S.—Lancet, 2, 867, 1957.
- 13a POSEN, C. M.—EEG Clin. Neurophysiol., 10, 51, 1956.
14. FAZEKAS, J. P., TICKTIN, EHRLICH, R. R. y ALMAN, R. W.—Am. J. Med., 21, 843, 1956.
15. SUMMERSKILL, W. H. J., WOLFE, S. y DAVIDSON, C. S.—J. Clin. Invest., 36, 361, 1957.
- 15a SÁNCHEZ FAYOS, J.—Rev. Clin. Esp., 67, 378, 1957.
16. WARREN, K. S.—J. Clin. Invest., 37, 497, 1958.
17. VANAMEE, P., POPPELL, J. W., GLICKSMAN, A. S., RANDALL, H. T. y ROBERTS, K. E.—Arch. Int. Med., 97, 762, 1956.
18. ROBIN, E. D., WHALEY, R. D., CRUMP, C. H. y TRAVIS, D. M.—J. Clin. Invest., 36, 924, 1957.
19. PHEAR, E. A., RUEBNER, B., SHERLOCK, S. y SUMMERSKILL, W. H. J.—Clin. Sci., 15, 93, 1956.
20. FISHER, C. J. y FALOON, W. W.—Clin. Research Proc., 4, 147, 1956.
21. DAWSON, A. M., MCLAREN, J. y SHERLOCK, S.—Lancet, 2, 1263, 1957.
22. FAST, B. B., STANLEY, J. W., STORMONT, J. M. y DAVIDSON, C. S.—Arch. Int. Med., 101, 467, 1958.

#### EPILEPSIAS MIOCLONICAS

E. LÓPEZ GARCÍA, J. C. OLIVEROS, T. ANTÓN GARRIDO, J. RAMÍREZ GUEDES y E. MONCADA LORENZO.

Del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Madrid.

Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Las mioclonías, es decir, las repentinas, breves e involuntarias contracciones de un músculo o grupo de músculos, tienen en ocasiones poca significación clínica, pudiendo ser inducidas por

el cansancio físico, fiebre trivial, etc. Por otro lado, las sacudidas mioclónicas son comunes en pacientes afectos de epilepsia esencial, pudiendo aumentar unos días antes de la gran crisis, a manera de aura de la misma, llegando a ser afirmado por algún autor que la mioclonía siempre es un fenómeno epiléptico. Las mioclonías pueden constituir el exclusivo signo epiléptico en un enfermo, pudiendo presentarse en forma unilateral o bilateral, o bien afectando a una sola región de organismo ("epilepsia mioclónica regional"), pudiendo o no presentar una incidencia familiar. Cuando la manifestación mioclónica adquiere un relieve preponderante en la clínica del enfermo epiléptico, podemos hablar de "epilepsia mioclónica", incluible dentro de las epilepsias centroencefálicas, o como variedad del "petit mal", con caracteres clínicos y electroencefalográficos propios.

UNVERRICHT (1895), y posteriormente LUNDBORG (1903), describieron un síndrome familiar progresivo de epilepsia mioclónica, caracterizado, en su forma enteramente desarrollada, por demencia progresiva, parálisis seudobulbar, rigidez y, en los estadios finales, cuadriplejia en flexión, tras una historia de crisis convulsivas, aparición progresiva de mioclonías y síntomas extrapiiramidales, cuadro que conduce a la muerte después de cinco a quince años de evolución.

LUNDBORG describió asimismo cuadros similares a los anteriores esporádicos, no familiares, de menor progresión y de curso más estacionario.

SOLÉ SEGARRA<sup>2</sup> defiende el nombre de "epilepsia mioclónica degenerativa o maligna" para los cuadros similares a los de la epilepsia de UNVERRICH o LUNDBORG, en contraposición a aquellos otros cuadros en que la mioclonía es un síntoma más dentro del curso de una epilepsia esencial y sin preponderancia clínica.

Recientemente, PALLIS y SPILLANE<sup>3</sup> recogen tres casos, por ellos calificados de "encefalopatía progresiva subaguda con mutismo, rigidez y mioclonías", no hereditarios, que pueden englobarse dentro de estos mismos cuadros de epilepsias mioclónicas de evolución maligna, ya que sus alteraciones eléctricas y hallazgos histopatológicos son similares.

Desde las descripciones de LAFORA y GLUECK (1911), se ha tenido como la lesión más importante de las epilepsias mioclónicas la presencia de cuerpos amiloideos intracelulares en ciertas regiones encefálicas, fundamentalmente en las olivas bulbares y cerebelosas. Según MORSE<sup>4</sup>, los hallazgos histopatológicos han sido muy diversos, no estando aún clara la relación entre estas lesiones y el cuadro clínico; se ha encontrado participación del núcleo dentado, inclusiones intracelulares, depósitos de hierro (sobre todo en pálido, sustancia negra y núcleo dentado), degeneración de la sustancia gris cerebral, etcétera; para el mismo autor son sorprendentes la semejanza de estas lesiones con las que se encuentran después de la exposición durante va-