

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Volumen 26

JUNIO, 1958

Nº 6

La Intoxicación Amoniacal en la Etiología del Coma Hepático

Por Rafael Casas

"Clinical and Research Fellow in Surgery"
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital, Boston.

En 1951 afirmaba Walshe que aun cuando no había sido encontrada aún una explicación suficientemente satisfactoria de la patogénesis del coma hepático, la más probable parecía ser la de que el coma fuera inducido por cambios bioquímicos en la sangre (53). Un mecanismo de tal naturaleza se sospechó desde mucho antes, pero ninguna conclusión suficientemente satisfactoria se obtuvo. En los últimos cinco años, sin embargo, se han hecho avances del mayor valor en el entendimiento de esta condición. Ha sido posible reproducir experimentalmente en animales, mediante la producción de un exceso de amoníaco en la sangre, un tipo de encefalopatía igual al descrito clásicamente en el coma hepático. A esta condición se le ha denominado "síndrome de intoxicación amoniacal". La circunstancia de que en la cirrosis del hígado se reunan dos condiciones que favorecen el desarrollo del síndrome a saber, hipertensión portal y potencial hemorragia a partir de várices esofágicas, hace particularmente frecuente su ocurrencia en esta clase de pacientes. Por otra parte, el incremento de la cirugía de la hipertensión portal ha aumentado el riesgo teórico de que este síndrome se presente con mayor frecuencia, aun cuando la experiencia hasta hoy acumulada no parece demostrarlo así.

Obviamente, la intoxicación amoniacal no es responsable de la etiología del coma hepático en todas las circunstancias. En un buen número de casos, aproximadamente la mitad, la producción del coma se cumple por vías diferentes a las de la hiperamonemia, por lo demás desconocidas.

El objeto de esta publicación es el de revisar los conceptos actuales sobre los diferentes aspectos de la intoxicación amoniacal. El autor ha pasado una larga temporada en el Massachusetts General Hospital en contacto con el Dr. William V. McDermott, Jr., de cuya inspiración han salido algunos de los aportes de mayor significación en el estudio de la intoxicación por el amoníaco.

Luego de un breve recuento histórico, se estudiarán, el metabolismo normal del amoníaco, los mecanismos de producción de la intoxicación amoniacal, el cuadro clínico y de laboratorio y finalmente los recursos terapéuticos hasta hoy existentes.

REVISION HISTORICA

Desde hace mucho tiempo, el amoníaco ha sido mencionado en conexión con el coma hepático. En 1893, Pawlov describió el "síndrome de la intoxicación por carne" en perros en los que se había construido experimentalmente una fistula de Eck (anastomosis porto-cava); el síndrome consistía en la aparición, después de una comida rica en carne, de un estado letárgico con falta de respuesta a los estímulos exteriores y convulsiones, frecuentemente seguido de coma y muerte. Pawlov incriminó al ácido carbámico la responsabilidad de tales manifestaciones. En un trabajo fechado en 1904, Edsall, de la Universidad de Pensilvania y quien más tarde fuera jefe del departamento médico del Massachusetts General Hospital, afirmaba que "probablemente el exceso de compuestos amoniacales produce la intoxicación que ocurre en los períodos avanzados de las enfermedades del hígado". En 1927, el italiano Burchi (5) estudió la acción específica del amoníaco en el coma de los cirróticos. Rountree (38) en 1930, lo consideró como actor causativo. Los franceses Van Caulert y Deville (51) (52) fueron capaces de inducir síntomas referibles al sistema nervioso central, por la administración de cloruro de amonio a cirróticos. Mongioi y Krause (31) observaron elevaciones del amoníaco en el "síndrome de la intoxicación por carne". En 1934, Sanguinetti en Argentina (39) llamó la atención

a la hiperazoemia que ocurría en el curso de hemorragia del tubo digestivo. En 1936, el escandinavo Kirk (17) reportó la observación que la sangre extraída de un canal venoso de la pared abdominal de un cirrótico, contenía niveles de amoníaco tres veces superiores a los de la sangre extraída de las venas del pliegue del codo. Finalmente, Gaustad (15) sugirió en forma concreta que el coma que ocasionalmente ocurría después de hemorragias a partir de várices esofágicas, era debido a la acción tóxica de una sustancia nitrogenada, absorbida en el tubo digestivo.

Los estudios de los últimos cinco años sobre el particular se iniciaron en 1952 cuando Davidson, Gabuzda y Phillips (14) (35) (40) en el Boston City Hospital, simultáneamente con Stalh en Francia (45), repitieron los antiguos experimentos y reportaron (Davidson et al.) "manifestaciones tóxicas reversibles en pacientes con cirrosis del hígado a quienes se ha administrado una resina de cambio catiónico".

En 1953, McDermott (22), en el Massachusetts General Hospital, tuvo oportunidad de observar los cambios clínicos y bioquímicos que ocurrieron en un paciente a quien hubo de construirsele una fístula de Eck en el curso de una pancreatectomía por cáncer. El período post-operatorio inmediato fué normal pero aproximadamente un mes después súbitamente el paciente se tornó irracional, desorientado y estuporoso. Tres días más tarde ese cuadro había desaparecido espontáneamente, con regreso a la normalidad. Episodios similares se repitieron uno, dos y cuatro meses más tarde, aunque en tales ocasiones el estado estuporoso evolucionó hasta el coma; también entonces la recuperación fue espontánea. El paciente fué readmitido en el hospital para un período de control metabólico que duró seis meses. Durante ese tiempo se indujeron ocho episodios de estupor y coma por la administración de urea, cloruro de amonio, proteínas y una resina de cambio catiónico. Las observaciones obtenidas del estudio de este paciente, o sea, la elevación del amoníaco sanguíneo después de la introducción de sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo estrechamente relacionada con cambios en el estado neurológico, dieron base para la delimitación del síndrome de la intoxicación amoniacial. Este fue, asimismo, el origen de los numerosos estudios que sobre el particular se han adelantado en este hospital y que serán materia de la presente revisión.

CLINICA DEL COMA HEPATICO

En una acepción amplia, el término "coma hepático", de acuerdo con Mc Dermott (25) corresponde a "la encefalopatía de grado variable que ocurre en el curso de enfermedades del hígado o de la circulación portal". Dos tipos etiológicos, "el espontáneo" y el "exógeno", se aceptan hoy día. Clínicamente no existe diferencia substancial entre uno y otro.

El cuadro clínico de la encefalopatía de origen hepático ha sido muy bien descrito por Adams y Foley (1) quienes estudian separadamente los fenómenos psíquicos y los motores.

a) *Cambios psíquicos.* El hecho dominante es el desquiciamiento de la conciencia en forma de confusión mental, con aumento o disminución de la actividad psicomotora, seguido de estupor y coma. Estos síntomas fueron agrupados por McDermott y Adams (22), en cuatro estados, con el objeto de poder relacionar el estado mental con otros cambios en el organismo. El estado uno presenta alteraciones moderadas de la función mental, incoherencia, falta de respuesta a los estímulos y somnolencia o al contrario, agitación y cambios de conducta. El estado de confusión mental severa con incontinencia de esfínteres. El estado tres estupor. El estado cuatro coma profundo. Los tres primeros son los estados precomatosos, el cuarto es el estado comatoso propiamente dicho.

b) *Cambios motores.* Una de las características clínicas dominantes, aunque no patognomónicas, del coma hepático es el "aleteo" involuntario de los brazos y de las piernas ("flapping tremor"). De sus observaciones en este hospital y en el Boston City Hospital, Adams y Foley (1) obtuvieron la siguiente descripción: "Concomitante con los cambios de la conciencia, aparece en la mayoría de los casos un tipo característico de movimiento involuntario que se pone en evidencia en forma consistente y efectiva al hacer que el paciente sostenga los brazos levantados y extendidas las manos con los dedos separados. De acuerdo con la severidad del proceso, si esta postura se mantiene, aparecerán a intervalos irregulares de una fracción a siete segundos una serie de movimientos, usualmente consistentes en desviación lateral de los dedos, flexión-extensión de los dedos sobre la articulación metacarpofalángica y flexión extensión de la muñeca. Los

movimientos son rápidos y arrítmicos y una fase, la flexión, es siempre más rápida que la otra cuando los brazos están extendidos en posición prona. Estos "aleteos" se presentan en oleadas, cada uno o dos segundos. En casos más severos, si se extienden los brazos, los mismo movimientos aparecerán en el codo y en el hombro. En muchos casos se observó un temblor fino de los dedos...". Igual tipo de anormalidad debe observarse en el miembro inferior al hacer que el paciente levante la pierna y flexione el pie sobre la pierna.

Finalmente, hay exageración de los reflejos tendinosos, de los reflejos extensores plantares, rigidez intermitente de las extremidades y a veces convulsiones. Cambios electroencefalográficos específicos del coma hepático han sido descritos por los autores atrás citados (11).

Aunque el cuadro neurológico es el predominante, deben estar también presentes los síntomas relacionados con la enfermedad hepática. Grados variables de ascitis, hígado grande o al contrario atrófico, moderada esplenomegalia, inversión de la relación albúmino-globulina por hipoalbuminemia, pruebas positivas de flocculación, aumento de retención de la bromosulfofenoltaleína, frecuentemente hiperbilirrubinemia y en general, deterioro del estado general, son los hallazgos usuales. En todos los casos, por tanto, el antecedente de un proceso en evolución es manifiesto, ya sea en la forma de una hepatitis necrotizante o, lo más frecuente, de cirrosis nutricional del tipo Laennec o como período terminal, cuando ya hay distorsión del parénquima, de la cirrosis biliar.

MECANISMOS DE PRODUCCION DEL COMA HEPATICO

La ocurrencia ocasional del coma en pacientes en quienes existe un desequilibrio hepático de tal naturaleza, puede seguir uno de dos mecanismos: o presentarse *espontáneamente* como resultado del deterioro gradual de la célula hepática hasta el punto en que su acción metabolizadora y detoxificadora deja de ejercerse, o ser provocado por la acción en cantidades tóxicas de una sustancia, el amoníaco, cuya fuente de producción es de naturaleza *exógena*, principalmente la acumulación excesiva de material nitrogenado en el tubo digestivo.

De esta diferenciación, que hasta el momento parece la más lógica, resultan los dos tipos de coma hepático que se mencionarán en esta revisión, el espontáneo y el exógeno. Algunos autores (43) no están de acuerdo con esta distinción pues señalan la similitud del cuadro clínico entre uno y otro. Sin embargo, en el segundo grupo es innegable la relación causa-efecto entre la hiperamoniemia y la producción de los fenómenos clínicos, ausentes por otra parte en el grupo espontáneo. En realidad, cualquier enfermo con derivación colateral del flujo portal o con lesión hepática suficientemente importante como para impedir la utilización del amoníaco, experimentará los mismos efectos tóxicos hasta llegar al coma si el aporte de material nitrogenado es excesivo. Por otra parte no todo coma es el resultado de este mecanismo: en muchos casos —“coma espontáneo”— el nivel del amoníaco es normal durante todo el proceso del coma hasta la muerte. La fisiopatología del coma “espontáneo” es aún muy obscura. Toda elucidación descansa en un terreno hipotético. Como pocos órganos, el hígado ha recibido en los últimos años el beneficio de la investigación básica; día a día el conocimiento de su morfología, reacciones químicas, cambios enzimáticos, etc., es mayor. No hay duda de que en la producción del coma hepático existen otros mecanismos que aún no se conocen pero que irán apareciendo, como ha sucedido con el del amoníaco, poco a poco. Esta distinción entre coma espontáneo y coma exógeno es indispensable como lo prueba el hecho de que muchos de los trabajos relacionados con hiperamoniemia y coma hepático han dado resultados contradictorios por no haberla tenido en cuenta.

Nada pues se puede decir, en forma definida, sobre la naturaleza del coma espontáneo. Que esta denominación se le ha dado a un grupo de casos que ciertamente siguen otro mecanismo diferente al de la intoxicación por amoníaco, es lo único claro. Ni se intentarán otras explicaciones en este trabajo que tiene por objeto estudiar el otro tipo de coma, el producido por la producción exógena de amoníaco. Antes de hacerlo, se revisará brevemente la fisiología del amoníaco.

METABOLISMO NORMAL DEL AMONIACO

El amoníaco aparece como fase intermediaria del metabolismo proteínico. A partir del amoniaco es sintetizada la urea. Sien-

do una sustancia reconocidamente tóxica, existen mecanismos que previenen su acumulación en niveles anormales.

El amoniaco proviene de tres fuentes principales:

a) Del proceso de *desaminación* que se cumple por la acción enzimática sobre las aminas de la amino oxidasa, ampliamente distribuida en el organismo (7).

b) Del *riñón*, aunque el mecanismo de producción en este órgano no está del todo aclarado. El hecho de que el nivel del amoniaco sea mayor en la vena que en la arteria renal (23) hace presumir la producción de esta sustancia en el riñón.

c) Del *intestino*, por la acción de ciertas enzimas (amino-oxidasa y ureasa), producto a su vez de la actividad de las bacterias intestinales. Dichas enzimas actúan sobre las proteínas desprendiendo amoniaco el cual es absorbido por la mucosa intestinal. Es por esta última vía por donde el ciclo de la intoxicación amoniacal se cumple.

A partir de estos orígenes —y probablemente de otros aún desconocidos— el amoniaco llega al hígado para sufrir la transformación que termina en la síntesis de la urea (19), cumpliéndose así una de las acciones detoxificadoras del hígado. En esta forma, el nivel del amoniaco que en la sangre portal —normalmente— fluctúa entre 150 y 400 microgramos por ciento, es de 40 a 70 microgramos por ciento en la vena hepática o en la sangre periférica. La más simple demostración de que este mecanismo se cumple es, como se ha hecho en este laboratorio (26) (27) (37), la de comparar los niveles de nitrógeno ureico y de amoniaco en la sangre periférica de perros normales y de perros con fistula de Eck en los que se ha introducido sangre en el estómago por medio de un tubo nasogástrico. En los primeros hubo elevación del nitrógeno ureico con amoniaco sanguíneo normal o moderadamente alto mientras que en los segundos ocurrió lo contrario, elevadísimo amoniaco (400 a 900 microgramos %) y ligera elevación del nitrógeno ureico. La explicación es obvia: en el primer caso se cumplió la utilización del amoniaco en la formación de la urea, en el segundo el amoniaco fué desviado a la circulación general antes de ser metabolizado por el hígado.

Además del papel que juega en la síntesis de la urea, que parece ser la utilización más importante y que, según lo descri-

to por Krebs, se cumple por el ciclo de la ornitina-citrulina-arginina, el amoniaco puede tambien ser almacenado en el organismo mediante los procesos de deaminación y transaminación. Finalmente, otra forma de utilización extrahepática es la de la síntesis de la glutamina como experimentalmente ha sido demostrado (8). Este aspecto es particularmente significativo en la intoxicación amoniacal, como se verá más adelante.

MECANISMOS DE PRODUCCION DE LA INTOXICACION AMONIACAL

En dos circunstancias el aflujo de sangre portal al hígado es total o parcialmente impedido: 1) Cuando existe lo que se llama el "bloqueo portal". 2) En las anastomosis quirúrgicas veno-venosas, cuando se hacen por una causa distinta a la de la hipertensión portal (cirugía de cáncer de la cabeza del páncreas) lo que es excepcional, o las que se hacen experimentalmente en animales.

El *bloqueo portal* puede ser intra o extrahepático. Según estadísticas de este hospital (9) (20), es intrahepático en el 70% de los casos y extrahepático en el 30%. En el primero, "la causa del bloqueo al flujo de sangre a través del hígado es el estrechamiento de las rutas vasculares debido a la fibrosis de los espacios interlobulares y a su distorsión por los islotes de células regeneradas" (Linton). De aquí el nombre de "cirrosis portal" porque el proceso fibrótico ocurre en los espacios porta —con que se califican no solamente la cirrosis de Laennec sino los períodos finales de otros procesos cirróticos de diferente etiología. El bloqueo extrahepático ocurre cuando existe una anomalía vascular congénita (síndrome de Cruvelhier-Baumgarten) o una obstrucción adquirida (trombosis porta).

Cualquiera sea el tipo de obstrucción, la sangre portal busca vías colaterales de incorporación a la circulación general. Algunos creen (60) que parte de la sangre portal sí atraviesa el hígado pero que el órgano es incapaz de metabolizar el amoniaco.

Las *anastomosis veno-venosas* (porto-cava, esplenorenal) que han sido mencionadas como la segunda causa de desviación de la sangre portal, realmente solo tienen importancia desde el punto de vista experimental pues, como se dijo atrás, este tipo de

cirugía es excepcional por causas distintas a las de la hipertensión, en cuyo caso quedarían incluidos dentro del grupo del bloqueo portal. McDermott realizó dos anastomosis portocava en el curso de pancreatectomías por cáncer. Es interesante anotar, además, que en humanos, por razones que no parecen muy obvias, la incidencia de intoxicación amoniacal después de anastomosis veno-venosas es mucho menos frecuente de lo esperado. Linton (20) asegura que esta complicación es rarísima. Blakemore, en 186 casos de shunt, encontró síntomas atribuibles a intoxicación amoniacal en solo cuatro casos (59).

Preparado el terreno —desviación de la sangre portal— la ocurrencia de la intoxicación amoniacal se cumple en una serie de fases, a saber:

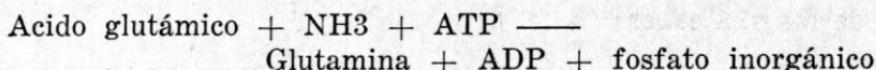
a) *Aporte de substancias nitrogenadas.* El más frecuente depósito de material nitrogenado es la sangre proveniente de várices esofágicas. Ya se ha visto cómo la producción de amoníaco a partir de material nitrogenado del tubo digestivo es la más importante de las tres conocidas fuentes de producción. Las proteínas de la sangre, en la cantidad usual en que se presentan en la alimentación, son fácilmente toleradas por el cirrótico. Pero si, como ocurre en las hemorragias por várices, hay inundación de material proteico y por tanto de material nitrogenado, la producción de amoníaco será proporcional. *

b) *Acción de las bacterias intestinales.* Las bacterias intestinales desprenden dos enzimas, la amino-acido-oxidasa y la ureasa, que actúan sobre los compuestos nitrogenados desprendiendo amoníaco el cual es absorbido por la mucosa intestinal e incorporado a la circulación porta para pasar al hígado.

c) *Inundación de la circulación general de un exceso de amoniaco.* Cuando las dos anteriores fases han ocurrido, el amoníaco inunda la circulación general. Aproximadamente dos horas después de ocurrida la hemorragia se encuentran valores anormalmente altos de amoníaco en la sangre periférica.

* Una reciente comunicación (56), relacionada con la elevación del amoníaco después de la administración de metionina, parece demostrar que, al igual que las proteínas, metabolitos de la metionina desprenden amoníaco por la acción de las bacterias intestinales.

d) *Acción del amoniaco sobre el sistema nervioso.* Esta acción ha sido estudiada clínica y experimentalmente (3) (4) (58). En el cerebro el ácido glutámico y su amida, la glutamina, se encuentran en elevadas concentraciones y su papel parece uno de los más importantes en lo que a catabolismo de los compuestos nitrogenados se refiere. Se aceptan tres diferentes acciones enzimáticas en las que el ácido glutámico está comprometido, a saber: desanimación, transaminación y amidación. Las tres pueden integrarse en un solo sistema cuya función sería la remoción del amoniaco intracelular. Así por ejemplo, en el proceso de amidación, la glutamina se forma a partir del ácido glutámico y del amoniaco en presencia del ácido adenosinotrifosfórico.



En la trasaminación y desaminación, el proceso parece ser más complicado, ocurriendo a través del ciclo del ácido cítrico. Si este ciclo se interfiere, como parece que sucede cuando la cantidad de amoniaco es excesiva, se comprometerá —por abolición o disminución— la glicolisis aeróbica en la que la actividad del sistema nervioso depende en un 85 a 90%, según Weil-Malherbe. Niveles elevados de amoniaco en el líquido cefalorraquídeo (24), se encontraron en un grupo de pacientes con enfermedad hepática, estudiados en este hospital. La perturbación del sistema nervioso ocurrió constantemente cuando los niveles fueron superiores a 105 microgramos por ciento. No hay duda de que quedan fases oscuras o aún completamente insospechadas en lo que hace relación a la acción del amoniaco en el sistema nervioso, como se puede apreciar por la vaguedad de los conceptos actuales. No puede negarse que el ácido glutámico juega un papel significante como lo demuestran los éxitos obtenidos con su utilización. Si los resultados no han sido favorables en todos los casos podría explicarse por la existencia de otras fuentes de producción del amoniaco, como lo pretenden recientes estudios (44).

CLINICA DE LA INTOXICACION AMONIACAL

Por las revisiones hechas hasta ahora, especialmente las del grupo de pacientes estudiados por McDermott en este hospital (25), se puede afirmar que el síndrome de la intoxicación amoniacal ocurre en pacientes con cirrosis hepática más o menos com-

pensada, en quienes se han desarrollado amplias conexiones portosistémicas como consecuencia de hipertensión portal. En dos pacientes, como se dijo atrás, se hicieron fistulas de Eck en el curso de pancreatectomía. En la mayoría de los casos, los enfermos llevaban una vida regular hasta el momento de la ocurrencia del episodio hemorrágico o de la circunstancia que significara un exceso de material nitrogenado en el tubo digestivo, por ejemplo, una copiosa ingestión de proteínas o la administración de un diurético azoadado. La mayor parte de los casos fueron de cirrosis de Laennec, menos frecuentemente cirrosis post-necrótica o cirrosis biliares. (Véase cuadro 1).

Los primeros síntomas de intoxicación amoniacal aparecen dentro de las primeras doce horas después del episodio causal. El paciente se muestra letárgico, desorientado, incoherente en sus respuestas y a veces maníaco. La indiferencia de estos pacientes, que antiguamente se atribuía a "debilidad" por la pérdida de sangre, es en realidad el estado inicial de la encefalopatía. Estos síntomas configuran lo que se llama "coma hepático inminente" que debe ser reconocido con prontitud pues de la rapidez con que se actúe depende la vida o muerte del enfermo. Este estado de semi-confusión puede durar un período largo de días y aún semanas, inclusive hacerse "crónico" como ocurre cuando son las proteínas de la alimentación la causa de la hiperamonemia. Sin embargo, en la mayoría de los casos aquí estudiados, este período duró 6 a 12 horas para luego entrar en coma profundo. La severidad del cuadro parece estar condicionada a la cantidad de material nitrogenado que entra al tubo digestivo, especialmente en el caso de hemorragias que no han podido ser controladas.

Instalado el coma, el cuadro clínico sigue la descripción consignada atrás. Profunda pérdida de la conciencia, falta de respuesta a los estímulos, intermitente contracción muscular (aleteo) en las extremidades cuando éstas son extendidas con los dedos separados, gesticulación, exageración de los reflejos tendinosos y de los plantares, ocasionalmente convulsiones.

El cuadro puede regresar a la normalidad expontáneamente si se logra suspender la causa de la intoxicación. Esto no es lo frecuente pero ocasionalmente ocurre. Pacientes que por uno o dos días han estado en coma profundo, considerados como casos perdidos, expontáneamente han vuelto a la normalidad.

CUADRO 1 — Causas, tratamiento y evolución del síndrome de la intoxicación amoniacial en veinte pacientes con cirrosis del hígado.
 (Adaptado de McDermott).

Paciente	Causa de hiperamoniemia	NH3 en sangre (mcgrs. %)	Tratamiento	Evolución
E. B.	Hemorr. várices esof	735	Acido glutámico	Muerte por exanguinación
G.B.	" " "	191	" "	Respuesta favorable al ácido glutam. pero nueva hemorragia lo llevó al coma y muerte.
H.G.	Cloruro de Amonio	253	" "	Recuperación.
J. L.	Hemorr. várices esof.	476	" "	Muerte en coma.
M.I.	Policitemia vera			
	Trombosis de la esplénica. Várices esof.	250	Ligadura de várice	Muerte por trombosis mesentérica.
A.M.	Cloruro de Amonio	188	Acido glutámico	Recuperación completa.
M.M.	Hemorr. várices esof.	252	Tubo de Sangestaken Ligadura de várices.	Recuperación. Muerte posterior debida a otras causas.
C.M.	" " "	299	Acido glutámico	Muerte en coma.
W.M.	" " "	240	Ligadura de várices	Recuperación después de ligadura. Muerte por otras causas.
H.O.	" " "	311	1 - Ligadura várices 2 - Oper. de Tanner	Respuesta inicial favorable, muerte en coma, trombosis mesentérica.
S.T.	" " "	518	Tubo de Sangestaken Acido glutámico	Muerte en coma.
I.K.	" " "	331	Acido glutámico	Muerte en coma.
M.McG.	" " "	225	Tubo tampón	Recuperación total.
H.J.	" " "	216	Acido glutámico	Recuperación espontánea.
N.S.	Hemorragia de várices del colon sigmoide	251	Resección del sigmoide. Acido glutámico	Recuperación completa.
C.O.	Hemorr. várices esof.	158	Ligadura de várices	Recuperación inicial. Muerte por bronconeumonía.
J.F.	" " "	451	Tubo tampón, ligadura.	Muerte en coma.
C.G.	" " "	124	Ligadura de várices	Recuperación.
H.P.	" " "	214	Tubo tampón, ligadura, ácido glutámico	Recuperación.
L.D.	" " "	485	Tubo tampón (Linton) ácido glutámico.	Recuperación.

El nivel del amoníaco sanguíneo* es el hecho sobresaliente del laboratorio y un índice de mucha utilidad para el pronóstico. En el grupo de casos de intoxicación amoniacial estudiados en este hospital durante los últimos tres años (26) (29) el nivel del NH₃-N se observó con mayor frecuencia entre 150 y 350 microgramos por ciento, aunque hubo niveles hasta de 770 microgramos por ciento (Normal: 40 a 70). De 18 pacientes estudiados por M-Dermott (26), en quienes la causa de la hiperamonemia fué hemorragia por várices esofágicas, doce murieron; en nueve de estos últimos, el nivel del amoníaco sanguíneo fué superior a 300 mcgrs. %. En los seis supervivientes fué siempre inferior a 300. Este podría, pues, considerarse como un umbral de tolerancia.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION AMONIACAL

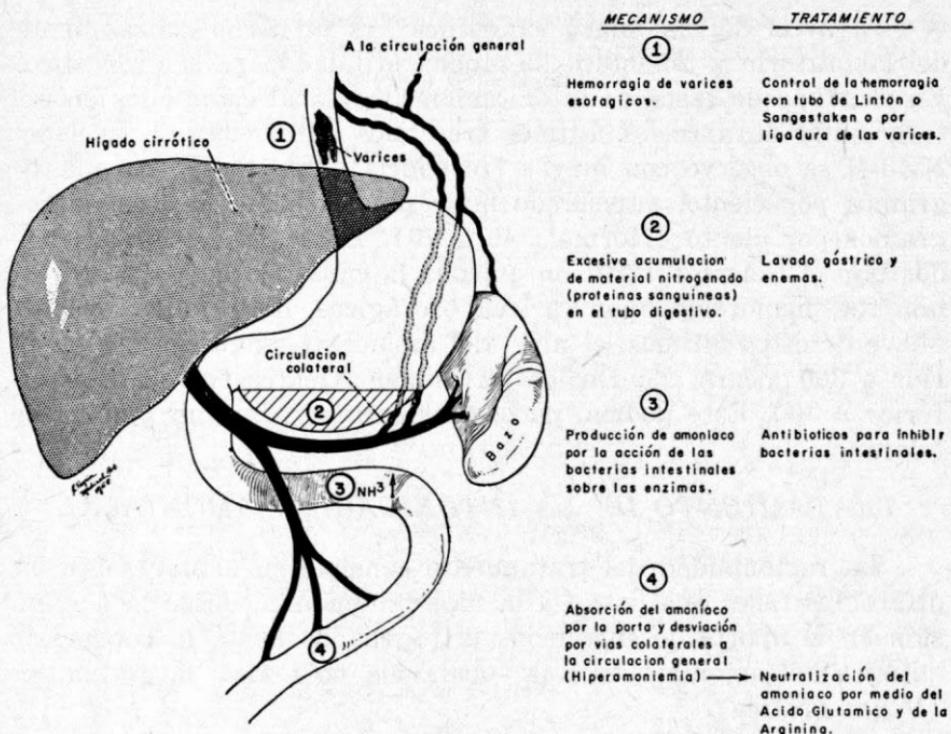
La racionalidad del tratamiento consiste en actuar sobre las diferentes fases que llevan a la hiperamonemia, desde la suspensión en el aporte de sustancias nitrogenadas hasta la conversión química del amoniaco en una substancia no tóxica, la glutamina. (Véase gráfica).

Teóricamente, sería suficiente que una sola de estas fases se cumpliera en su totalidad para impedir el desarrollo del síndrome. En la práctica no es ésta la común ocurrencia, ya sea porque existen mecanismos aún desconocidos en la producción del amoniaco o porque no sea posible predecir hasta dónde el proceso ha sido estabilizado.

Siguiendo la evolución del síndrome, el tratamiento se cumple en cuatro etapas, a saber: 1. — Impedir la acumulación de sustancias nitrogenadas en el tracto gastrointestinal. 2. — Si ha habido acumulación de estas substancias, buscar su eliminación. 3. — Inhibir la acción de las bacterias intestinales. 4. — Neutralizar la acción del amoniaco transformándolo en compuestos no tóxicos.

1 — *Detención del aflujo de material nitrogenado.* — La sangre de la hemorragia por várices esofágicas es, como se ha dicho repetidas veces, la fuente más frecuente de exceso de material ni-

* La determinación del amoniaco sanguíneo se hace por una modificación a la técnica de microdifusión de Conway (6).



MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA INTOXICACIÓN AMONIACAL EN LA CIRROSIS DEL HIGADO

trogenado. Cuando la hemorragia se presenta en un cirrótico es imperativo el uso del balón-tubo (Sangestaken o Linton) que al oprimir la parte terminal del esófago la detenga o la ligadura de las várices a través de una toracotomía izquierda. Debe tenerse en cuenta, que el control de la hemorragia no solo está dirigido a detener el peligro que la hemorragia en sí significa sino también a contener la amenaza que representan las proteínas de la sangre en la producción del síndrome hiperamoniante. Otras fuentes de aporte nitrogenado pueden ser una dieta proteica rica, como se vio en los casos experimentales de la "intoxicación por carne", o diuréticos azoados de administración oral como el cloruro de amonio, cuyo uso en cirróticos debe ser muy cauteloso. En uno de los casos el origen de la hemorragia estaba en las várices del sigmaide y hubo necesidad de hacer una resección de este segmento.

2 — Remoción del material nitrogenado del tubo digestivo.— Lo primero que debe hacerse después de la aplicación del tubo

tampón es succionar la sangre del estómago y hacer un lavado gástrico corriente con solución salina para lo cual estos tubos traen una luz gástrica. Luego se aplicará por el mismo tubo un catártico (sulfato de magnesia) con el objeto de expulsar la sangre del tubo digestivo. Enemas corrientes pueden usarse con el mismo propósito.

3 — Inhibición de la flora intestinal por medio de antibióticos. — La administración de antibióticos de amplio espectro busca destruir la flora bacteriana y por tanto la producción de enzimas que desdoblan amoniaco al actuar sobre el nitrógeno proteico. El antibiótico más usado es la Neomicina, en dosis de 4 a 8 gramos diarios, por vía oral. Numerosas publicaciones han aparecido recientemente sobre la acción de los antibióticos en la intoxicación amoniacal (10) (44). Estas parecen concluir que, aunque la respuesta inicial del antibiótico es favorable, el efecto no es sostenido mucho tiempo pues las bacterias adquieren resistencia y reaparecen (23) (34).

3 — El uso del Glutamato de Sodio y de la Arginina. — Walshe fué el primero en usar, en 1953, ácido glutámico en el coma hepático (54) con base en experiencias realizadas años atrás, en 1935 y 1936 por Krebs (18) y Weil-Malherbe (57). Estas últimas experiencias consistieron en demostrar que, en presencia de glucosa, fragmentos de cerebro sintetizaban glutamina a partir del ácido glutámico y del amoniaco. En otras palabras que el amoniaco era desplazado para dar paso a la glutamina cuando se administraba ácido glutámico. McDermott (25) estudió la acción del ácido L-Glutámico en un grupo de veintiocho pacientes y concluyó que en los casos de intoxicación por el amoniaco su aplicación produce una mejoría no solamente de los niveles de amoniaco sanguíneo sino definido aclaramiento del cuadro neurológico. No así en los casos de coma hepático "expontáneo" en que el coma es el resultado de la falla terminal del hígado. En este sentido, la razón de reportes contradictorios aún de autores muy autorizados (41) (43) (48) sobre la eficacia del ácido glutámico, ha sido la de su aplicación indiscriminada en cualquier forma de coma hepático.

La dosis de ácido L-Glutámico usada en este hospital es la de 25 gramos de polvo, para administración oral, en 24 horas. La misma cantidad por vía intravenosa en forma de Glutamato de

Sodio cuando es imposible usarlo por vía oral, como usualmente ocurre. La duración del tratamiento está condicionada a la prontitud y eficacia de la respuesta. Generalmente en uno o dos días se obtiene una caída dramática en el nivel del amoniaco sanguíneo y concomitante respuesta favorable del cuadro neurológico. Obviamente, mientras exista o se sospecha la existencia de sangre en el tubo digestivo, la administración de la droga debe continuarse. En caso contrario debe suspenderse.

Recientemente, Greenstein (16) usó por primera vez Arginina en el tratamiento de la intoxicación amoniacal, con resultados favorables. La arginina, con la citrulina y la ornitina, toma parte en el ciclo de conversión del amoniaco en urea. No se sabe a ciencia cierta cuál sea su modo de acción sobre el amoniaco. En este laboratorio se adelantan en la actualidad determinaciones de los tres aminoácidos en pacientes en coma hepático, con miras a aclararlo. En todo caso, la Arginina, administrada por vía intravenosa en forma de hidrocloruro y en dosis de 20 grs. para 24 horas, produce una caída lenta pero sostenida del amoniaco sanguíneo y mejoría del estado clínico muy notoria.

El criterio presente sobre la acción de los dos compuestos es el de que el ácido glutámico produce una respuesta rápida pero de corta duración en tanto que la arginina tiene una acción más prolongada aunque la respuesta inicial es tardía. (28) (32). Con el fin de combinar los beneficios de uno y otro, se usa en la actualidad una preparación comercial* que contiene 12.5 grs. de Arginina y 11.25 grs. de ácido glutámico por cada 100 c.c. Esta cantidad se aplica por vía intravenosa, diluida en solución dextrosada o similar.

4 — *Otras medidas terapéuticas.* — Una dieta rica en hidrocarbonados es la más aconsejable, primero porque ésta es la forma más recursiva de proporcionar un alto contenido calórico a cirróticos; segundo, porque la eficacia del tratamiento con ácido glutámico está condicionada a la existencia de glucosa sin cuya presencia la síntesis de la glutamina no se cumple. Diuréticos mercuriales pueden usarse en el tratamiento de la ascitis, diuréticos azoados están proscritos. Uno de los pacientes en las series de este hospital desarrolló un episodio estupuroso y niveles de

* ARGIVENE, Gray Pharmaceutical Company. Newton, Mass.

amoniaco sanguíneo de 200 microgramos por ciento veinticuatro horas después de iniciada la ingestión de cloruro de amonio; el cuadro subsidió con ácido glutámico pero retornó en cuanto el diurético fué repetido. El manejo de las proteínas es particularmente difícil, pues por una parte son fuente de hiperamoniemia; por otra, su restricción total es no solamente muy difícil de cumplir sino que no es aconsejable. Queda al criterio del médico probar la susceptibilidad del paciente a la ingestión de proteínas, suspendiéndolas si aparecen síntomas como letargia, incoherencia o cambios mentales, o dándolas liberalmente si el paciente las tolera. Otras medidas comunes a cualquier forma de deterioración hepática, particularmente la restricción en el uso de opiáceos y barbitúricos, deben ser cuidadosamente observadas.

LA DETERMINACION DEL AMONIACO SANGUINEO COMO PRUEBA DIAGNOSTICA EN LA HEMORRAGIA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR

Con base en los elevados niveles de amoniaco sanguíneo presentes después de la hemorragia por várices sangrantes, McDermott (29) ideó una prueba diagnóstica, discriminatoria de la fuente de la hemorragia. Esto tiene particular importancia para el diagnóstico diferencial entre hemorragias por úlcera péptica y hemorragias por várices del tercio inferior del esófago, primero porque la conducta en cada caso es diferente, segundo porque otros elementos de diagnóstico, especialmente la radiografía, fallan en un alto porcentaje durante la crisis aguda.

El nivel del amoniaco sanguíneo fué determinado en 100 pacientes con hemorragia severa del tracto gastrointestinal superior. En todos los casos de hemorragia por várices esofágicas, con una excepción, el nivel del amoniaco sanguíneo fué superior a 139 microgramos por ciento. En los casos restantes, con una excepción también, en los que la causa de la hemorragia fué úlcera gastroduodenal u otra condición diferente de várices, el nivel del amoniaco estuvo por debajo de 80 microgramos. En otras palabras, niveles elevados de amoniaco sanguíneo favorecen la posibilidad de várices sangrantes, niveles normales o bajos están en contra de esta posibilidad. Las dos excepciones correspondieron a casos atípicos en los que se encontró una explicación satisfactoria del error, por ejemplo un caso de várices sangrantes con ni-

vel normal de amoniaco sanguíneo se debió al hecho de que el paciente estaba tomando antibióticos cuando la hemorragia ocurrió y así el ciclo de la intoxicación fué interrumpido.

Simultáneas determinaciones de retención de la Bromosulfofenoftaleína en los mismos pacientes, permitieron establecer un amplio margen de error en esta prueba, en relación con la del amoniaco.

CONCLUSIONES:

1 — Con base en los estudios adelantados sobre el particular en el Massachusetts General Hospital de Boston, se hace una revisión al día del tipo de coma hepático producido por la intoxicación por el amoniaco, en contraste con el que resulta de la falla terminal del hígado.

2 — Un terreno ideal para la producción del síndrome de la intoxicación amoniacal está presente en los cirróticos que han desarrollado hipertensión portal con las consiguientes anastomosis entre la circulación portal y la sistémica y que tienen la amenaza potencial de la hemorragia por várices del tercio inferior del esófago.

3 — Una serie sucesiva de etapas deben cumplirse para la producción del síndrome de la intoxicación amoniacal, a saber, acumulación de material nitrogenado en el tubo digestivo (sangre, comidas muy ricas en proteínas, diuréticos azoados), acción de las enzimas que producen las bacterias intestinales sobre las proteínas con desprendimiento de amoniaco, absorción del amoniaco por la porta con paso a la circulación general y acción tóxica del amoniaco sobre el sistema nervioso por la interferencia del ciclo del ácido cítrico.

4 — El cuadro clínico de la intoxicación amoniacal corresponde al del "coma hepático", siendo las manifestaciones mentales precoces, especialmente somnolencia, incoherencia y cambios de conducta. El cuadro neurológico presenta como característica, aunque no patognomónica, el aleteo de las extremidades, especialmente las superiores, cuando son extendidas con los dedos separados. Cambios electroencefalográficos están también presentes. El nivel del amoniaco sanguíneo, normalmente entre 40 y 70 microgramos %, se mantiene entre 150 y 300, siendo frecuentes niveles aún muy superiores.

5 — El tratamiento del síndrome de la intoxicación amoniacal se basa en la suspensión en el aporte de material nitrogenado al tubo digestivo (control de hemorragia por várices especialmente), la remoción del material acumulado por medio de laxantes o enemas, la inhibición de la acción de la flora bacteriana por medio de antibióticos y la neutralización del amoniaco en la sangre por medio del ácido glutámico y la arginina.

6 — El coma hepático que resulta de la falla terminal del hígado no es causado por hiperamoniemia y por tanto los tratamientos específicos que se aplican en esta última circunstancia, no tienen indicación alguna. El mecanismo de producción del coma "expontáneo" no está claramente definido aún.

7 — Con base en la determinación del amoniaco sanguíneo se ha ideado una prueba diagnóstica diferencial entre las hemorragias producidas por várices y las hemorragias producidas por úlcera gastroduodenal u otra causa.

RECONOCIMIENTO. El autor expresa su agradecimiento al Dr. William V. McDermott, Jr. quien revisó este trabajo y autorizó la utilización de algunos de sus datos para la confección de los cuadros 1 y 2.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 ADAMS, R. D., FOLEY, J. — The neurological disorders associated with liver disease. *Metabolic and toxic disorders of the nervous system*. Proceedings of the association for Research in nervous and mental disease. Vol. XXXII, Chapter XI, Pág. 193, 1953. The Williams & Wilkins Co. Baltimore.
- 2 BALO, J. and KORPASSY, B. The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat. Arch. Path. 13:80, 1932.
- 3 BESSMAN, S. R., BESSMAN, A. N. — The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease. J. Clin. Inv. 34:622, 1955 .
- 4 BOLLMAN, JESSEL, FLOCK, E. J., GRINDLAY, J. H., BICKFORD, R. G. and LICHFENHELD, F. R. — Coma with increased amino-acids of brain and cerebrospinal fluid in dogs with Eck's fistula. A. M. A. Arch. of Surg. 75:405, 1957.
- 5 BURCHI, R. — I saggi della funzionalità epatica e la prova dell'ammoniemia spontanea e provocata. Studio della sufficienza funzionale del fegato. Folia Clin. chim. et mier. 2:5, 1927.

- 6 CONWAY, E. J. — Apparatus for determination of certain volatile substances. IV - The blood ammonia, with observations on normal human blood. Bioch. J. 29: 2755, 1935.
- 7 DAWSON, A. M., SHELLOCK,S. — Effect of an amino-oxidase inhibitor on arterial ammonium levels in liver disease. Lancet, 272: 1332, 1957.
- 8 DU RUISSAU, J. P., GREENSTEIN, J. P., WINITZ, M. and BIRNBAUM, S. M. — Free aminoacids levels in the tissues of rats protected against ammonia toxicity. Arch. Bioch. and Biophys. 68: 161, 1957.
- 9 ELLIS, DANIEL S., LINTON, R. R. and JONES, C. M. — Effects of venous shunt surgery on liver function in patients with portal hypertension. A follow-up study of 125 patients operated on in the last ten years. N. E. J. Med. 254: 931, 1956.
- 10 FISHER, C. J. and FALCON, W. W. — Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis: their control by oral administration of Neomycin. N. E. J. Med. 256: 1030, 1957.
- 11 FOLEY, J. M., WATSON, C. W. and ADAMS, R. D. — Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. Transs. Am. Neur. Assoc. Pág. 161, 1950.
- 12 FOULK, W. T., BUTT, H. R., STAUFFER, M. H., BAGGENSTOSS, A. H. and GROSS, J. B. Blood ammonia, experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation. Gastroenterology, 27: 399, 1954.
- 13 FREEMAN, S. Effect of Eck fistula formation, simple portal obstruction and "meat intoxication" on serum phosphatase and dye clearance of adult dogs. Am. J. Physiol. 159:351, 1949.
- 14 GABUZDA, G. J., PHILLIPS, G. B. and DAVIDSON, C. S. Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of liver given cation exchange resins. N. E. J. Med. 246: 124, 1952.
- 15 GAUSTAD V. Transient hepatargy. Acta Med. Scand. 135:354, 1949.
- 16 GREENSTEIN, J. P. WINITZ, M., DU RUISSAU, J. and BIRNBAUM, S. M. The protective effect of arginine and derivates against ammonia toxicity and the mechanism of the reaction. Abstracts, Dallas Meeting of Div. Biol. Chem. Am. Chem. Soc. 1956.
- 17 KIRK, E. Amino acid and ammonia metabolism in liver disease. Acta med. Scand. Suppl. LXXVII, 1936.
- 18 KREBS, H. A. — Metabolism of aminoacids. IV - Synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. Biochen. J. 29:1951, 1935.

- 19 KREBS, H. A. — **The Enzymes** - Chapter 67, Urea synthesis. Academic Press, Ins. New Yor, 1951.
- 20 LINTON, ROBERT. **Diseases of the liver**, Leon Schiff. Chapter 8, "Portal hypertension". J. B. Lippincott, 1956.
- 21 LITCHMAN, S. S. **Diseases of the liver, Gall-Bladder and bilie ducts**. páginas 239, 242. Lea & Febiger, Philadelphia.
- 22 McDERMOTT, W. V., Jr. ADAMS R. D. Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J. Clin. Investig.* 33: 1, 1954.
- 23 McDERMOTT, W. V. Jr. ADAMS, R. D. and RIDDELL, A. G. — Ammonia metabolism in man. *Annals of Surgery*, 140: 556, 1954.
- 24 McDERMOTT, W. V. Jr. ADAMS, R. D. and RIDDELL, A. G. Ammonia levels in blood and cerebrospinal fluid. *Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.* 88: 380, 1955.
- 25 McDERMOTT, W. V. Jr. WAREHAM, J. and RIDDELL, A. G. Treatment of "hepatic coma" with L - glutamic acid. *N. E. J. of Medicine* 253: 1093, 1955.
- 26 McDERMOTT, W. V. Jr. WAREHAM, J. and RIDDELL, A. G. — Bleeding esophageal varices. A study of the cause of the associated "hepatic coma". *Annals of Surgery*, 144: 318, 1956.
- 27 McDERMOTT, W. V. Jr. The metabolism and toxicity of blood ammonia. *N. E. J. Medicine* 257: 1976, 1957.
- 28 McDERMOTT, W. V., Jr. HENNEMAN, D. H. and LAUMONT, CLAUDE. The metabolic effects of glutamic acid and arginine in "hepatic coma" with hyperammonemia. *J. Clin. Investig.* 36:913, 1957.
- 29 McDERMOTT, W. V. Jr. A simple discriminatory test for upper gastrointestinal hemorrhage. *N. E. J. of Medicine* 257: 1161, 1957.
- 30 McDERMOTT, W. V. Jr. Management of Hepatic coma. Para ser publicado en "New York Bulletin of Medicine".
- 31 MONGUIJO, J. and KRAUSE, F. — Über die Bedeutung des NH₃-Gehaltes des Blutes fur die Beurteilung der Leberfunktion; Studien am normalen, lebergeschädigten und Eckschen Fistelhund. *Klin. Wchschr.*, 13: 1142, 1934.
- 32 NAJARIAN, J. S. and HARPER, H. A. — A clinical study of the effect of arginine on blood ammonia. *Am. J. of Medicine* 21:832 1956.
- 33 PHEAR, E. A. SHERLOCK, S. and SUMMERSKILL, W. H. J. — Blood ammonia levels in liver disease and "hepatic coma". *Lancet*, Vol. 1 (1955), página 836.

- 34 PHEAR, E. A., DUEBNER, B. SHERLOCK, S. and SUMMERSKILL, W. H. J. — — Methionine disease and its prevention by chlortetracycline. *Clin. Science* 15: 93, 1956.
- 35 PHILLIPS, G. B. SCHWARTZ, R. GABUZDA, G. I. and DAVIDSON, C. S. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N. E. J. Med.* 247: 239, 1952.
- 36 RIDDELL, A. G. and McDERMOTT, W. V. Jr. Hepatic coma - *Lancet*, 2:1263, 1954.
- 37 RIDDELL, A. G. KOPPLE, P. N. and McDERMOTT, W. V., Jr. The etiology of "meat intoxication" in the Eck fistula dog. *Surgery* 36: 675, 1954.
- 38 ROWNTREE. — *Medical Clinis of North America*. 13:1399, 1930.
- 39 SANGUINETTI, L. V. — Azoemias en el curso en el curso de las hemorragias retenidas a nivel del tubo digestivo (estudio clínico y experimental). *Arch. argentinos de enf. del apar. digest. y de la nutrición*. 9:264, 1934.
- 40 SCHWARTZ, R. PHILLIPS, G. B. GABUZDA, G. J. and DAVIDSON, C. S. Blood ammonia and electrolites in hepatic coma. *J. Lab. & Clin. Med.* 42:499, 1953.
- 41 SCHWARTZS, RICHARD, LEHMAN, E. HAMMOND, J. SEIBEL, J. M. and GOLDSON, F. The failure of Monosodium Glutamate in the treatment of hepatic coma. *Gastroenterology* 30:869, 1956.
- 42 SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H., WHITE, L. P. and PHEAR, E. A. Portal systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet* 2: 454, 1954.
- 43 SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H. J. and DAWSON, A. M. The treatment and prognosis of hepatic coma. *Lancet*, 2:689, 1956.
- 44 SILEN, W. HAPPER, H. A. MAWDSKEY, D. L. and WEIRICH, W. L. — Effect of antibacterial agents on ammonia production within the intestine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 88: 138, 1955.
- 45 STAHL, J., ROGER, S. and WITZ, J. — Essai d'interpretation du mécanisme de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée chez les cirrhotiques. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 146: 1787, 1952.
- 46 SUMMER, J. B. MYRBACK, K. The enzymas. Academic Press. New York, 1952.
- 47 SUMMERSKILL, W. H. J. WOLFE, S. J. and DAVIDSON, C. S. — The metabolism of ammonia and alfa keto acids in liver disease and hepatic coma. *J. Cl. Inv.* 36: 361, 1957.

- 48 TOTZKE, H. A. **Hepatic coma** Missouri Medicine, 54: 746, 1957.
- 49 VAN CAULAERT, C. and DEVILLER, C. **Ammoniémie expérimentale après ingestion de chlorure à ammonium chez l'homme à l'état normal et pathologique.** Compt. rend. Soc. de Biol. 111: 50, 1932.
- 50 VAN CAULAERT, C. DEVILLER, C. HALFF, M. — **Le faux de l'ammoniémie dans certains affections hépatiques.** Compt. rend. Soc. de biol. 111: 735, 1932.
- 51 VAN CAULAERT, C. DEVILLER, C. and HOFSTEIN, J. **Epreuve de l'ammoniémie provoquée: répartition de L'ammoniaque dans le sang et les humours.** Compt. rend. Soc. de biol. 111: 737, 1932.
- 52 VAN CAULAERT, C. DEVILLER, C. HALFF, M. — **Troubles provoqués par l'ingestion de sels ammonicaux chez l'homme atteint de cirrhose de Laennec.** Compt. rend. Soc. de biol. 111: 739, 1932.
- 53 WALSHE, J. M. — **Observations on the symptomatology and pathogenesis of hepatic coma.** Quart. J. Med. 20: 421, 1951.
- 54 WALSHE, J. M. — **The effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure.** Lancet, 1: 1075, 1953.
- 55 WALSHE, J. M. **Hepatic coma** — Postgraduate Medicine 32: 467, 1956.
- 56 WEBSTER, L. T. GABUZDA, G. J. — **Effects on portal blood ammonium concentration on administering methionine to patients with hepatic cirrhosis.** J. Lab. Clin. Invest. 50: 426, 1057.
- 57 WEIL-MALHERBE, H. — **Studies in brain metabolism: metabolism of glutamic acid in brain.** Bioch. J. 30: 665, 1936.
- 58 WEIL-MALHERBE, J. — **Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue.** Physiol. Review 30: 549, 1950.
- 59 WEINSTEIN, V. A. — **Coma due to ammonia intoxication following portacaval shunt for esophageal varices.** J. Mount Sinai Hosp. 24: 427, 1957.
- 60 YOUNG, P. C. BURNSIDE, C. R. KNOWLES, H. C. and SCHIFF, L. **The effects of intragastric administration of whole blood on the concentration of blood ammonia in patients with liver disease.** J. Lab. Cl. Med. 50: 11, 1957.

Histidinuria en Embarazos Normales y Patológicos

(Presentación de una técnica Fotocolorimétrica)

Reporte preliminar.

Julio Ospina Archila * —José M. Barreiro.—Beatriz Colmenares

La Histidina es un ácido aminado que se encuentra normalmente en la orina humana. Desde 1908, cuando England logró extraerla de la orina humana, es mucho lo que se ha avanzado a este respecto.

Está demostrado que la Histidinuria normal tiene fluctuaciones cotidianas importantes. Según Camous (1) el régimen alimenticio tiene alguna influencia ya que una alimentación rica en proteínas puede favorecer el aumento de la Histidina. Soupart (2) en 1944, en mujeres no embarazadas encontró valores comprendidos entre 28 y 176 mgrs. en las 24 horas.

El embarazo fisiológico se acompaña de aumento de la excreción de casi todos los aminoácidos esenciales. Entre éstos, la histidina es muy importante, como fué demostrado por Honda Misao en 1927, siendo Vogue (1) en 1929 el primero en usar la Histidinuria como prueba química para el diagnóstico del embarazo.

A partir de 1933 en que Kapeller-Adler mejora el método de bromuración, se ha trabajado bastante a este respecto, siendo los métodos más recientes, el de Carson Seaks (1948) y Cheval y Hans (1949).

* Jefe Laboratorio Caja Nacional de Previsión.

La investigación de Histidinuria como prueba química de embarazo ha sido muy discutida; Cheval y Hans (3) en un detenido estudio observan que si se hace con las debidas condiciones se puede obtener un 95,8% de resultados positivos exactos. Merkel (4) en un estudio comparativo de las pruebas químicas para el diagnóstico del embarazo (1950), concluye que la prueba de histidina tiene errores que la hacen inexacta y que no puede aplicarse clínicamente. Fabiano y Lanza en 1952, hacen notar que en los casos de toxemia, la histidina desaparece de la orina, considerando esto como causa de error de la prueba. Sin embargo, en los últimos días, se ha dado un gran valor a la prueba de histidinuria como método de control de la gestación, habiéndose observado que la disminución de dicha eliminación o su ausencia, es un síntoma precoz de la toxemia, que se presenta antes de cualquier otro síntoma como hipertensión, albuminuria, etc.

Las pruebas usadas para el diagnóstico de histidinuria, son semicuantitativas y en éllas el resultado se expresa por cruces, dependiendo su interpretación del juicio del laboratorista. El objeto de este trabajo es presentar una técnica fotocolorimétrica consistente en la aplicación de un patrón a la prueba de Carson Seaks, usando los reactivos de CPT Laboratories de Dayton Ohio, con la cual se puede presentar una lectura "estandarizada" y apreciar las variantes que puedan presentarse.

Estudiamos un total de 93 casos de mujeres embarazadas, con una evolución de 3 a 9 meses. 49 casos de embarazos normales y 44 pacientes del servicio de Toxemias de la Clínica Primero de Mayo y de la Clínica de la Providencia de esta ciudad.

El hecho de que la Histidina sea un elemento normalmente presente en la orina, en cantidades variables, podría a primera vista, parecer suficiente para rechazar la idea de que la investigación de excreción por la orina pudiera servir para establecer un diagnóstico de embarazo.

Sin embargo, todos los estudios practicados han demostrado que la Histidinuria puede proporcionar datos interesantes para el clínico, si se observan algunas condiciones especiales entre las cuales podríamos anotar:

- 1) La orina debe tomarse siempre en ayunas habiendo efectuado la paciente una micción evacuadora 3 o 4 horas después de la última comida del día anterior.
- 2) Para evitar la interferencia de la Histidina normal se debe efectuar una dilución de la orina antes de efectuar la prueba.
- 3) Una tercera condición fijada por Chevel es la necesidad de usar una reacción que no sea demasiado sensible.

El metabolismo de la Histidina lo podemos resumir en la siguiente forma: (5) La L-Histidina se presenta en la naturaleza como un aminoácido esencial para el crecimiento y desarrollo normal. Aunque es un constituyente importante de las proteínas, se debe señalar que la placenta humana tiene más baja proporción de Histidina en las proteínas de su tejido, que de cualquier otro aminoácido. Estudios recientes muestran que la vía primaria de su catabolismo implica primero una ruptura con separación de un grupo alfa-amino, por la histidaza para formar el ácido Urocónico, que por medio de la uroconaza, de una molécula de ácido L-Glutámico, ácido Fórmico y Amoniaco. Hay dos vías metabólicas posibles: Una oxidación mediante la oxidasa de l-aminoácidos para formar ácido Imidazol-Pirúvico, o una descarboxilación mediante la descarboxilaza de la Histidina para formar Histamina. La amplitud con que ocurren cada una de estas posibles vías de catabolismo en el cuerpo no se conocen. Una gran proporción de Histidina se utiliza seguramente en la síntesis de Proteínas y una proporción relativamente grande es excretada sin cambio alguno por la orina. Según Page (5) las causas posibles del aumento de Histidinuria en el embarazo teniendo en cuenta todos los mecanismos serían las siguientes:

- 1) Un aumento de la filtración Glomerular.
- 2) Una disminución en la reabsorción Glomerular.
- 3) Un aumento en la absorción intestinal.
- 4) Una disminución en el metabolismo por: a) aprovechamiento disminuido. b) destrucción más lenta o ambos.

Según los autores antes mencionados los factores 1 2 y 4 contribuyen a causar Histidinuria en el embarazo normal.

Existen pues varias hipótesis sobre la causa de la Histidinuria en el embarazo. La primera fue la de Kapeller Addler en 1935 quien supuso que la Histidaza hepática era inhibida por la gonadotropina coriónica. Dicho autor se basa en el hecho de haber encontrado reducida la actividad de la Histidaza en el tejido hepático, obtenido de autopsias de mujeres embarazadas y en la inhibición de las células hepáticas *in vitro* por la gonadotropina coriónica.

En 1943 Ernest Page y William Dignam (5) se opusieron a esta hipótesis basándose en el hecho de que la curva de aumento de excreción de Histidina seguía más bien la curva de aumento de las hormonas esteroideas y no la de la hormona coriónica. La histidinuria alcanzaba su máximo en el séptimo u octavo mes de embarazo, en lugar del primer trimestre (En el estudio practicado por nosotros observamos la cifra media más alta en el 6º y 7º mes: 0,769 y 0,766 grs. %o respectivamente) y declinaba durante las 2 o 3 semanas anteriores al parto.

En 1946 los mismos autores propusieron la hipótesis de que la Histidinuria era debida a un aumento en el coeficiente de la eliminación renal de la Histidina secundaria o una disminución del índice de reabsorción tubular.

El hecho de la disminución y desaparición de la Histidina en la orina en los estados toxémicos no está bien definido. Puede ser debida, tal vez, a una transformación de la Histidina en Histamina, debido a un proceso de descarboxilación tisular.

Por otra parte se sabe que experimentalmente la Histamina disminuye la presión arterial, aunque Starling piensa que pueda provocar hipertensión por exudación pericapilar, obliterando la luz de los capilares.

Se ha demostrado que la Histidina se encuentra frecuentemente en la orina durante la menstruación así como 2 o 3 días antes de que ésta empiece.

Según Cheval (6) la prueba de Histidinuria se hace positiva desde los 14 días de la gestación y su presencia permite afirmar que si la mujer no tiene su regla en los 3 días siguientes, está embarazada.

METODO USADO

Seguimos el método de Carson Seaks, usando los reactivos suministrados por C. P. T. Laboratories de Dayton Ohio.

Toma de la muestra.

A todas las pacientes se les ordenó no tomar sólidos ni líquidos después de las 6 p. m.; 3 o 4 horas después de la última comida efectuar una micción y desechar esta orina; recoger la primera muestra de la mañana en un recipiente limpio y usar este material para practicar la prueba.

Preparación del especímen.

Con el objeto de evitar que la prueba revele Histidina en la orina de la mujer no embarazada, (1) se diluye dicha orina a una concentración bastante baja, de manera que la pequeña cantidad de Histidina que pueda encontrarse en estas circunstancias no se revele en la prueba. El grado de dilución se determina por el peso específico y por el pH, habiendo encontrado los autores que una prueba alcalina debe ser diluida con agua hasta que tenga densidad de 1.009 y una ácida hasta 1.005.

(6) Cheval y Hans dan la fórmula a este respecto colocando una gota de indicador de rojo de metilo (ácido-viraje al rojo, alcalina al amarillo) y aplicando una sencilla fórmula consistente en leer en el densímetro la densidad de la muestra, restando 5 de las dos últimas cifras de la densidad, siendo el número obtenido, el de c. c. de agua destilada que se debe añadir a 5 c. c. de orina para obtener densidad de 1.005. En el caso de orina alcalina, se restan 10 de la densidad y se añaden esos c.c. de agua destilada a 10 c.c. de Orina.

Para el caso, en la dilución nosotros usamos lo siguiente: 1) Colocamos 25 c.c. de Orina en un cilindro graduado, añadimos III gotas de reactivo N° 1, el cual no es otra cosa que sol. de rojo de metilo, al agregar dicho reactivo se puede obtener color amarillo (orina alcalina) o color rojo (orina ácida); y tomamos la densidad con el hidrómetro de dilución suministrado por CPT, con cuyos reactivos y elementos elaboramos este trabajo.

Dicho hidrómetro tiene dos escalas, una con números negros y otra con números rojos. Si el color obtenido fué el amarillo, se lee en la escala negra y si es el rojo se lee en la escala roja.

Siguiendo las instrucciones de la mencionada casa, a 5 c.c. de orina se añade agua destilada hasta completar el volumen total indicado por el hidrómetro.

Tratamiento de la Orina.

El objeto de este tiempo es precipitar los fosfatos, nitritos y sólidos que pueda tener la orina.

Para ello, a 5 c.c. de orina diluida se añaden III gotas de reactivo N° 2, que no es otra cosa que una sol. de Cloruro de Bario al 10%. Se añaden luego X gotas de reactivo N° 3 y se mezcla, se añaden IV gotas de reactivo N° 4. (Sol. de Permanganato de Potasio 0,1 N) de dos en dos hasta que el color rosado persista por medio minuto, se coloca luego la mezcla en Baño de María a 90 grados en ebullición durante varios minutos para obtener que las substancias interferentes se precipiten.

Dejamos enfriar, decantamos el líquido claro en un tubo y desechamos el precipitado.

Investigación de la Histidina.

A la muestra de orina, como lo indicamos antes, añadimos 1 c.c. de reactivo N° 5, preparado de acuerdo con las instrucciones (sol. de Bromo recién preparada, Bromo N/50 en ácido acético al 33%). Agitamos, y colocamos con un agitador de vidrio, tico al 33%). Agitamos, y colocamos con un agitador de vidrio, una parte de la mezcla sobre un papel indicador (CS Test paper, papel impregnado de almidón y yoduro de Potasio de los CPT Laboratories) si no aparece color rojo púrpura por 10 minutos se añade otro 1/2 c.c. de reactivo y se chequea nuevamente hasta obtener persistencia del color por 10 minutos.

Añadimos III gotas de reactivo N° 6 (Sol. de hiposulfito de sodio 0.1 N en sol. N de amoniaco) hasta obtener desaparición del exceso de Bromo, lo cual se comprueba por la no aparición del rojo púrpura con el Cs Test paper. En caso de producirse color rojo, se añade I o II gotas más de reactivo N° 6.

Se añade luego medio c.c. de reactivo N° 7 (sol. de Carbonato de amonio 3 gms. en 100 c.c. de amoniaco 2 N. El amoniaco utilizado es amoniaco oficial al 17% utilizando como sol. solvente dos partes de amoniaco y una parte de agua destilada).

Se lleva esta mezcla al Baño de María a 97 grados por dos minutos. Si la orina contiene Histidina, una coloración rojo púrpura o rosado intenso aparece. Si no se obtiene color se añaden V gotas más de reactivo N° 7.

Modificación cuantitativa propuesta.

Una vez hecha la lectura en cruces, efectuamos una lectura inmediata en un Fotocolorímetro Klett usando filtro 54 (verde). Al tiempo con la prueba hacemos un patrón en la siguiente forma: preparamos una sol. de Histidina, usando ampollas de Histidini Hydroclorici al 4% de los Laboratories Siegfried (1) la cual da un color similar al obtenido en la prueba clásica de Carson Saeks. Dicho patrón lo preparamos de la manera siguiente: hacemos una solución de Histidina diluida de tal manera que 5 c.c. de dicha sol. tuvieran 0,001 gms. de Histidina. A estos 5 c.c. de sol. les agregamos los reactivos para la búsqueda de la Histidina, como si se tratara de la muestra de orina hasta obtener el color rojo púrpura.

Aplicamos luego la fórmula general del colorímetro:

$$\frac{LI}{LP} \times \frac{VI}{VP} \times CP \times 1.000 = \text{gms. \%}$$

$$\frac{LI}{LP} \times \frac{5}{5} \times 0.001 \times 1.000 = \text{gms. \%}$$

$$\frac{LI}{LP} \times 1 = \text{gms. de Histidina \%}$$

(1) Después de varios ensayos con diferentes soluciones, fué esta calidad de producto, el único que nos dió garantía.

LI — Lectura incógnito. - LP — Lectura Patrón. - VI — Volumen incógnito. - VP — Volumen Patrón - CP — Concentración Patrón.

Debe efectuarse luego la corrección de acuerdo con la dilución de la orina problema.

Puede también calibrarse el colorímetro en la forma usual.

Resultados obtenidos.

En 3 cuadros y una gráfica presentamos los resultados obtenidos. Las cifras medias más altas se observaron en el sexto y séptimo mes de embarazo (0,769 y 0,766 respectivamente).

En los casos estudiados se observó que la Histidinuria aumenta hasta obtener su punto máximo en el sexto mes para luego bajar hasta obtener en el noveno mes una cifra sensiblemente igual a la inicial (3 meses).

La cifra más baja de los casos normales se obtuvo en un embarazo de 4 meses y la cifra máxima en un embarazo de 8 meses.

En los 44 casos estudiados con diagnóstico Clínico de Toxemia obtuvimos cifras de 0 en el 75%. En el 25% de los casos se obtuvo Histidinuria, con cifras medias inferiores a las obtenidas en los casos normales.

Los casos estudiados de toxemia en el sexto y séptimo mes de embarazo dieron una Histidinuria de 0.

En los casos de 8 meses el 76% de los casos dio 0 de histidinuria; en 24% de los casos se obtuvieron cifras de Histidinuria con una cifra media de 0,386 grs. % notablemente más baja que la obtenida en embarazos normales de 8 meses de evolución (0,617 gramos %).

En los embarazos de 9 meses el 60% de los casos estudiados dio 0 grs. el 40% restante dió una cifra media de 0.406 grs. % más baja que la obtenida en casos normales.

RESUMEN:

Se presenta un estudio en 93 pacientes con embarazos, 49 con embarazos normales y 43 con toxemias del embarazo, a quienes se practicó investigación de Histidinuria.

Se usó el método de Carson Seaks y reactivos suministrados por CPT Laboratories de Dayton Ohio, presentando una modificación a dicha técnica consistente en lectura fotocolorimétrica, usando un patrón de clorhidrato de Histidina y expresando los resultados en grs. %.

Se presentan los resultados obtenidos con dicha técnica, obteniendo en embarazos normales una cifra media máxima de 0,769 grs. %, en los casos de 6 meses de evolución.

En el 75% de los casos estudiados, en las Toxemias, no se observó Histidinuria. En el 24% restante se obtuvieron cifras inferiores a las obtenidas en casos normales.

SUMARY:

Relatively simple and consistent colorimetric quantitative modification of the Carson - Seaks' Quantitative method for urine histidine measurement in pregant women has been described.

The experiments described in this paper lend support to the idea that the method is good as far as the diagnosis of corly pregnancy and toxemia of pregnancy is concern. Variations in the urine histidine excretion in grams. por cent. during normal pregnancy and toxemia of pregnanci are also shown.

**DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS
EN EMBARAZOS NORMALES**

CROMOS DE HISTIDINURIA

Meses Emba- razo.	0.200	0.300	0.400	0.500	0.600	0.700	0.800	0.900	1.000
3	1		1		1				
4	1	1	1	1	1				
5			2	6	2			1	
6				2	1	4	4	1	1
7			2	1	1	3	2	3	1
8		1	1						
9			1						
	2	2	8	10	6	7	6	5	3

HISTIDINURIA EN EMBARAZOS NORMALES

MESES	Nº CASOS	MEDIA	OSCILACION
3	3	0.429	0.296 - 0.611
4	5	0.447	0.259 - 0.666
5	11	0.584	0.462 - 0.925
6	13	0.769	0.555 - 1.000
7	13	0.766	0.407 - 1.000
8	3	0.617	0.351 - 1.018
9	1	0.425	

HISTIDINURIA EN EMBARAZOS PATOLOGICOS

Meses	Nº Casos	Histidín (+)		Histidín. (-)		Media	Oscilación
		Nº	%	Nº	%		
3	0	0	—	0	—	—	—
4	0	0	—	0	—	—	—
5	1	1	100	0	—	—	—
6	0	0	—	0	—	—	—
7	7	7	100	0	—	—	—
8	25	19	76	6	24	0.384	0.222 - 0.555
9	11	7	60	4	40	0.406	0.351 - 0.462
7	7	7	100	0	—	—	—

BIBLIOGRAFIA:

- 1 CHEVAL M. J. — La determination de l'histidini dans l'urini et son application comme methode de diagnostic de la grossesse et comme controle de l'evolution de la gestation. Bruxelles Méd. 35 (34). 21, Aug. 1955, pp. 1.685-1708.
- 2 SOUPART P. — Contribution a l'etude de l'histidinurie au cours de la grossesse. Acta Clin. Belg. 9 (4). July-Aug 1954, pp. 297-318.
- 3 CHEVAL M. HANS M. J. — Diagnostic chimique de la grossesse par la mise en evidence de l'histidine dans les urines. Bull. Ass. gyn. fr 2:4, 1954, pp. 400-402.
- 4 MERCKEL R. L. — A comparative Study of chemical tests for the early diagnosis of pregnancy, including a new colorimetric determination. A. J. obst. 60: 4 oct. 1950, pp. 827-833.
- 5 PAGE E. W. GLENDENING m. b. DIGNAM W. HARPER H. A. — The causes of histidinuria in normal pregnancy. Am. J. Obst. 68; 1 July 1954, pp. 110-118.
- 6 CHEVAL M. HANS M. J. MANET L. CAMORS P. — Sur un test Chimique de grossesse, l'histidinurie. Bul. Acad. Nat. Méd. 136: 9 10, 11 Mar. 1952, pp. 135-177.

- 7 HANDOVKY H. THIERY M. PROOST R. — **The Histidinuria pregnancy diagnosis test.** Gynecología, Basel 134; 6 Dec. 1952, pp. 401-412.
- 8 FABIANO A. LANZA M. — **Diagnose di gravidanza:** prova biologica e chimica: Gallimainini e Carson Seaks.
- 9 CHEVAL, M. HANS M. J. — **Lé determination de Lhistidine dans l'urine et son application comme contrôle de l'évolution de la gestation.** Bruxelles Méd. 35 (35). 28 Aug. 1955. pp. 1.740-1.750.
- 10 SOUPART. P. — **L'histidinurie dans la grossesse.** Ach. Internat. Phsuiol. 60: 2 June, 1952, pp. 204-205.
- 11 SAMBUSETI G. RISSETTO. G. — **Sulla reazione di Dumont e Ricarr nella diagnosi di gravidanza,** Riv. Balt Clin. 7: 3 Mar. 1952, pp. 84-89.
- 12 BARTOLETI L. — **La Ricerca dell'histidina nelle urine per la diagnosi chemica rapida di gravidanza.** Ann. Ostet. Gin. Milano 74-1 Jan. 1952, pp. 45-52.
- 13 BREITNER J. NEUMANN H. — **Schangerfsreaction durch Histidinna cheweis in nach Ricketts.** Geburstsh & Frauenh 11: 9 Sep. pp. 819-822.
- 14 CHUDOVA V. CHUDOBAVA H. — **Reackce na Histidin y moci jako chemicky test na tehotenství shlediska klinické prace.** Lék. listy 5: 19, 1 oct. pp. 565-567.
- 15 GAZZANO A. — **Sul valore della ricerca dell'istidina nelle urine pre la diagnosi chimica di gravidanza e di alcune affzioni ginecologiche.** Minerva Gin. 2:8 Aug. 1950, pp. 337-339.
- 16 RICHARSON G. G. — **A new biochemical test for pregnancy: a study of 2.560 test on 1.640 patients.** Am. J. Obst. 61:6 June 1951, pp. 1.317-1.323.
- 17 CLERC J. P. — WIDHABER M. A. — **Le diagnostic de la grossesse par le recherche de l'histidini dans l'urine.**
- 18 WALCH E. KAPP L. V. — **Sur frage der Schewangerscheftsdiagnose nittels Histidinbestimmung.**

Bibliografía suministrada por atención del CENTRO DE DOCUMENTACION CIENTIFICA Y TECNICA DE MEXICO.