

Amoniaco en la cirrosis hepática por el método de Seligson modificado

Por el Dr. N. IGLESIAS FRADE(8)

La toxicidad del amoníaco se hace tan evidente que algunos autores consideran que una concentración de 1X30,000 es letal para los mamíferos, y otros que afirman que la ingestión de 20 c.c. de una solución de amoníaco al 10% puede producirle la muerte a un hombre.¹

Casi todos los autores están de acuerdo que el amoníaco es muy tóxico para las células en general, pero particularmente para la célula nerviosa que lo retiene con preferencia cuando se encuentra en exceso en la sangre. Por eso es fácil comprender que en condiciones normales el organismo dispone de un mecanismo eficiente para la pronta eliminación de esta sustancia.

El amoníaco libre llega al torrente circulatorio principalmente del intestino como resultado de una acción bacteriana sobre los aminoácidos. Por otra parte, en los procesos de desanimación se libera amoníaco. Tanto el que se produce en el intestino como el que es producto del metabolismo celular deberá ser neutralizado, existiendo varias vías: una la que utiliza el amoníaco para convertir el ácido glutámico en glutamina, otra que sirve para la formación de ácido úrico y ácidos nucleicos, finalmente el hígado interviene de una manera eficiente elaborando urea siguiendo el conocido ciclo de Krebs Henseleit.

Según la concepción fisiológica actual sería el hígado el mecanismo más importante para la eliminación de amoníaco.

De estas observaciones sería fácil concluir que en una enfermedad como es la cirrosis hepática donde existe un grave trastorno de la célula hepática y además una circulación portal que lleva parte de la sangre directamente a la cava inferior por medio de las anastomosis portocava. Este doble mecanismo, la insuficiencia funcional de la célula unido al trastorno circulatorio, explicaría el incremento de la cifra de amoníaco sanguíneo, al fallar los mecanismos descritos anteriormente.

Por tanto, los síntomas neurológicos y mentales observables en el coma hepático podrían ser atribuidos a la hiperamonemia.

Sin embargo, autores de gran prestigio opinan que el amoníaco no es el único elemento responsable de los síntomas que se observan durante el coma. No niegan sin embargo que el aumento en la sangre del amoníaco es frecuentemente observado durante el coma, pero agregan que a veces es bajo o normal y por lo tanto no es un signo muy seguro. Basándose en esto ellos argumentan que otras sustancias se encuentran con mucha mayor constancia aumentadas citando a la glutamina cerebral se-

gún los trabajos de Bollman como un elemento que estaría constantemente aumentado y por tanto a este aumento por mala utilización sería la explicación más probable de los síntomas neurológicos y mentales.³

A pesar de la opinión sustentada por estos autores no se pueden sustraer a aceptar que el papel que el amoníaco sanguíneo juega en el curso del coma hepático tiene gran importancia. Si recordamos la experiencia de administrar sales de amonio a enfermos con cirrosis y a normales o con hepatopatía no cirrótica, observaríamos la aparición en los primeros, síntomas claros de trastornos neurológicos como temblor, confusión mental, etc., mientras que en los demás la ausencia de tales síntomas.

Recientemente, Cachin, Girard, Foucault y colaboradores⁴ en trabajo original analizan el valor de la amoniemia en el diagnóstico de las hemorragias digestivas. Fisiológicamente se sabe que un aporte de sangre en el tubo digestivo origina una producción aumentada de amoníaco el cual reabsorbido por la vena porta pasa al hígado. Si se trata de un sujeto sano el amoníaco es metabolizado en su casi totalidad. Pero por el contrario si se trata de un cirrótico parte del amoníaco pasa a la circulación general por la insuficiencia de la célula hepática y por la anastomosis portocava, observándose en este caso aumento del amoníaco.

Ellos invocan la experiencia de Young y colaboradores el cual instila 500 c.c. de sangre total en el tubo digestivo por medio de una sonda yeyunal en ocho sujetos normales, no observándose variación apreciable en la cifra de amoníaco sanguíneo; sin embargo, se observó un aumento hasta tres veces lo normal en sujetos con insuficiencia hepática. Ellos concluyen su trabajo diciendo que el aumento del amoníaco sanguíneo en el curso

de una hemorragia digestiva el diagnóstico de una cirrosis hepática es extremadamente probable. Este dato aporta en la discusión de afecciones quirúrgicas un elemento que ayuda al diagnóstico.

Creemos, después de haber revisado la bibliografía al respecto, que la determinación de amoníaco sanguíneo resulta actualmente útil y es objeto de este trabajo contribuir entre nosotros a un mayor conocimiento de este aspecto de la cirrosis hepática.

Material y métodos

Nosotros vamos a presentar la determinación de amoníaco sanguíneo en 45 casos, utilizando el método de Segli⁵ modificado. Este grupo consta de individuos normales cuyas pruebas hepáticas e historial clínico son francamente negativas. El otro grupo compuesto de 25 pacientes, corresponden a sujetos con el diagnóstico comprobado de cirrosis hepática. Atendiendo al material clínico disponible y al mayor interés de este trabajo hemos dividido este grupo de enfermos en tres cuadros clínicos. El primero con síntomas de coma hepático, el segundo con hemorragia del tubo digestivo y el último, aunque cirróticos bien manifiesto no ostentaban síntomas ni de hemorragia ni de coma hepático.

Expondremos en primer lugar el método y luego los resultados obtenidos.

Método

Fundamento: el radical amonio se desplaza, en medio alcalino, de la sangre oxalata o heparinizada con una solución saturada de carbonato ácido de potasio. El amoníaco a medida que se desprende de la mezcla se va combinando con una solución Normal de ácido sulfúrico. El sulfato de amonio formado se determina por Nesslerización.

¡Materia! necesario

- a) frascos de cristal de 50 c.c. de capacidad (43 X 73 mm con boca de 13).
- b) frascos colectores de 10 c.c. de capacidad (25 X 73 mm con boca de 13).
- c) tapones de goma que ajusten a los frascos A y B.
- d) varillas colectoras. A un agitador de cristal de 6 X 80 mm se le practica una constricción a 12 mm de su extremo. La porción inferior se esmerila de manera que cuando se sumerja retiene una película del ácido sobre su superficie. La varilla se ajusta en la tapa de goma, previamente perforada. Esta varilla cuando se ajustan los frascos de 50 c.c. se extienden hasta la porción media, recibiendo el amoníaco desprendido.

Reactivos

- a) Solución saturada de carbonato ácido de potasio. Disolver 100 grs. de este cuerpo químico, calidad reactivo y anhidro en 100 c.c. de agua destilada exenta de amoníaco. Nosotros preferimos utilizar un carbonato cristalizado para evitar el incremento de temperatura cuando se añade la sangre.
- b) Solución aproximadamente normal de ácido sulfúrico (una parte de ácido sulfúrico concentrado y 35 partes de agua destilada exenta de amoníaco).
- c) Reactivo de Nessler según Vanselow.
Se disuelven 69.8 grs. de yoduro de potasio en 90 c.c. de agua destilada. Añadir 91 grs. de yoduro rojo de mercurio (C. R.). Tan pronto se obtenga disolución completa añadir 280 c.c. de una solución que

contenga 224 grs. de hidróxido de potasio. Diluir a dos litros. Dejar en reposo un día antes de usarse por primera vez. En el momento de usarse se diluye al 1 X 20 con agua destilada.

- d) Solución matriz de sulfato de amonio. Pesar exactamente 1.415 grs. de $\text{SO}'(\text{NH}_4)$ - y pasar a un balón aforado de un litro. Disolver y llevar hasta la marca con agua destilada exenta de amoníaco. Esta solución contiene 300 microgramos por c.c. (1 c.c.).
- e) Solución patrón de sulfato de amonio. El día de la prueba se diluye 1 c.c. de la solución matriz en 100 c.c. de agua destilada. Esta solución contiene 3 microgramos por 1 c.c. de nitrógeno amoniacal.
- f) Agua destilada exenta de amoníaco. Se puede preparar de varias maneras: 1) lavando el agua con permutita, 2) hirviendo el agua, 3) pasando el agua por resina de intercambio iónico de ácido sulfúrico.

Técnica

- 1) En cada frasco de 50 c.c. de capacidad (A) se colocan 2 c.c. de la solución saturada de carbonato de potasio (a).
- 2) Pipetear 2 c.c. de sangre en el frasco y tapar inmediatamente con la tapa de goma(c) que contiene la varilla colectora (D) la cual se sumerje un instante en la solución aproximadamente normal de ácido sulfúrico (b) teniendo cuidado que no quede en la varilla un exceso de solución, que al caer en la mezcla carbonato-sangre altera el resultado.
- 3) Se preparan dos blancos (2 c.c. de agua para cada uno) y dos patrones (2 c.c. de solución patrón (e) para cada uno).

- 41 Colocar todos los frascos en la rueda del aparato rotador y se hace girar éste a 50 revoluciones por minuto durante 30 minutos.
- 5) El amoníaco que se desprende se recibe por el ácido que baña la extremidad de la varilla colectora.
- 6t Las varillas colectoras se transfieren a frascos más pequeños (B) a los cuales adaptan las tapas de goma. La varilla se lava con 3 c.c. de reactivo de Nessler listo para usar, y transcurridos 5 minutos se practica la lectura de la densidad óptica resultante en una celda de 10 mm y a 395 milimicrones en un espectrofotómetro Beekman empleando el blanco para la lectura del cero.
- 7) Cuando se emplea un tipo de fotocolorímetro con menos sensibilidad se usará 1 c.c. de reactivo de Nessler.

81 Cálculo:

Densidad óptica de la muestra X 3 Densidad óptica

del patrón

X 100 = microgramos de nitrógeno amoniacal por 100 c.c. de sangre.

Normal: de 90 a 100 microgramos X 100 cc. de sangre (nitrógeno amoniacal).

RESULTADOS

Los casos normales ascendieron a veinte, no demostrándose por la Historia Clínica ni por los exámenes de laboratorio la evidencia de un trastorno hepático.

Las cifras obtenidas por nosotros no se adaptan exactamente a las encontradas por el método que nos sirvió de guía. Nuestros hallazgos oscilaban entre 85 y 106 megrs. de nitrógeno amoniacal con un promedio de 102 megrs.

No tenemos una explicación para esta desviación del método, aunque creemos haber interpretado el mismo siguiendo las directrices dadas por el autor.

El material patológico que se compone de 25 casos, todos cirróticos comprobados fue dividido en tres grupos.

El primero se compone de cirróticos con síntomas neurológicos y mentales que se catalogaron como correspondiente a como o estado de pre-coma.

Las cifras obtenidas en diez casos indicaron siempre aumento de la aionie- mia por encima de 180 megrs. de nitrógeno amoniacal. O sea que se constató siempre un aumento del amoníaco sanguíneo con un promedio de 220 megrs. Esta cifra estuvo siempre en concordancia con el estado del coma, descendiendo cuando la evolución era favorable y manteniéndose alta mientras duraba el estado de gravedad. Tuvimos la cifra más alta con un enfermo con 310 megrs. y la más baja con 168 megrs. este último en pre-coma.

El segundo comprende un pequeño número de tres enfermos que presentaban sangramiento digestivo por várices esofágicas, evidentes por la radiología y clínicamente por presentar melena.

Algunos de estos enfermos presentaron síntomas mentales, aunque sin llegar a la pérdida de la conciencia. El amoníaco sanguíneo en todas las determinaciones efectuadas dieron cifras altas que oscilaron desde 205 a 250 megrs.: la evolución fue favorable y la amoniemia descendió.

El tercer grupo compuesto de doce pacientes, el más numeroso y el más difícil de interpretar, pues los resulta dos obtenidos oscilaron en forma amplia desde cifras normales hasta niveles que alcanzaron los 225 megrs. Creemos que este grupo puede analizarse mejor agrupando sus resultados en la forma siguiente:

| | |
|--|-------|
| Casos normales | 16% |
| Casos comprendidos entre 130 a 180 megrs | 50%/c |
| Casos por encima de 180 . . . | 34% |

Relacionando estas cifras con las obtenidas por la clínica, tales como ascitis, íctero, circulación colateral, etc., así como los que proporciona el laboratorio clínico y la radiología, creemos que las cifras altas parecen relacionarse con la insuficiencia hepática, la circulación colateral y el contenido proteico del intestino. Efectivamente cuando obteníamos cifras altas y tratábamos de buscar una explicación en cirróticos sin síntomas mentales ni sangramientos digestivos, después de hacer un análisis nos encontramos que los síntomas comunes a esta hiperamoniemia eran la circulación colateral y el contenido proteico del intestino. Como esto no está en contradicción con la fisiopatología de la cirrosis portal, queremos plantear esta opinión en espera que un mayor número de casos defina este aspecto de la cuestión. Quizás podamos establecer que

un trastorno del metabolismo del amoniaco por parte del hígado puede ser útil como prueba de insuficiencia hepática.

CONCLUSION

Hemos presentado 45 casos, veinte normales y veinte y cinco de enfermos con diagnóstico de cirrosis hepática.

Del grupo de enfermos encontramos aumento constante cuando los mismos presentaban síntomas de coma hepático o hemorragia digestiva por várice esofágica. El resto de los cirróticos, sin síntomas mentales ni hemorragia, los resultados oscilaron desde lo normal hasta cifras superiores a 180 mcgrs., inclinándonos a pensar que este aumento está principalmente en relación con la circulación colateral y el contenido proteico del intestino.

BIBLIOGRAFIA

1. —*José Laguna*: Bioquímica, Cooperativa del Libro. F.E.U. 1961.
2. —*Mitchel A. Spellberg*: Enfermedades del hígado. Tercera edición. Editorial Científico Médica. 1961.
3. —Patología Médica. Biblioteca de Medicina Interna. 5ta. edición. Tomo 2, 1958.
4. —*M. Cachiri, M. Girará, Foucault y cois.*: Valor de la amoniemia en el diagnóstico de las hemorragias digestivas. La Presse Médicale, Nro. 3, Tomo 71, 19 de Janvier de 1963.