

Tratamiento de la cirrosis hepática (6)

Por el Dr. ABDON PIRE RODRÍGUEZ(7)

Nos corresponde hablar en nuestra Conferencia de esta noche sobre el tratamiento de la cirrosis hepática y he considerado oportuno mostrar a ustedes, esta diapositiva de una fotografía del libro de la *Sherlock*, en donde, sentados frente a una mesa, tenemos dos cirróticos, ambos mueren por insuficiencia hepática y ambos sufren de hemorragias gastrointestinales severas.

En uno está comprobado el aspecto etiológico del alcohol, en el otro, que es una mujer, no existen antecedentes de alcoholismo, de hepatitis o de desnutrición; corresponde a lo que la *Sherlock* describe con el nombre de cirrosis de tipo criptogenética.

Esta diapositiva es muy elocuente, ya que frente al grupo de factores conocidos, todavía, por desgracia, existen factores desconocidos en la enfermedad denominada cirrosis hepática.

Esta otra diapositiva muestra los factores etiológicos aceptados: el virus, el alcoholismo, la malnutrición, la congestión pasiva crónica del hígado, la colostasis prolongada intraliepática y extrahepática, los trastornos metabólicos congénitos del tipo de enfermedad de Wil-

son, la galactosemia, la hemocromatosis, la fibrosis pancreática, la sífilis congénita, enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis y la brucelosis; la enfermedad autoinmune, causas de tipo criptogenéticas o de etiología no conocida y la esquistosomiasis.

Para un tratamiento correcto de esta enfermedad, es necesario que nosotros conozcamos los factores involucrados en la producción de la misma, y, al mismo tiempo, discutamos, aunque sea brevemente, los distintos mecanismos de tipo patogénicos que, se supone, sean responsables de la aparición de los cambios morfológicos crónicos de la cirrosis. Hemos visto en este ciclo de conferencias una película que nos mostraba la compleja función de la glándula hepática y podíamos hacer el siguiente símil: la estructura del hígado en el microscopio electrónico parecía un río caudaloso, extraordinario, que llevaba en su seno aminoácidos, lípidos, glúcidos; todo el material para la constitución enzimática; todo el material para la formación energética; todo el material para la formación de elementos indispensables para la vida. Y veíamos, además las complejas funciones de la célula hepática, el trabajo de síntesis, el trabajo de animación, el trabajo de desanimación que realiza el hígado.

Existe una contradicción entre esta gran complejidad de funciones que desarrolla la glándula hepática y la pobreza de su respuesta frente a los distintos elementos injuriantes. Una vez la ne

6 Conferencia dictada en el Anfiteatro del Hospital Docente "Gral. Calixto García", en el Ciclo de Conferencias del Claustro Docente de la Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Medicina, el miércoles 20 de junio, a las 9.00 p.m.

7 Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Joaquín Al-barran", 26 y Vía Blanca, Cerro, Habana, Cuba,

crisis masiva o submasiva y otra la aparición de los cambios morfológicos de la cirrosis de tipo portal, de tipo postnecrótico o de tipo biliar. El mecanismo patogénico mediante el cual estos agentes etiológicos pueden actuar para dar esos tipos de respuesta, se supone que pueda ser de dos formas; unas veces lesionándose directamente la estructura celular y otras veces indirectamente lesionándose y destruyéndose la armazón reticular, lo que condiciona una regeneración celular anómala que no consigue reconstruir el lobulillo normal, —nódulo de regeneración— y un colapso que es sustituido por fibrosis. Estos cambios anatómicos progresan, a veces se producen reactivaciones con nuevas necrosis de células parenquimatosas. El curso final es una fibrosis con tabiques que unen la vena central o centrolobulillar a la vena en el espacio porta, compresión sinusoidal por los nodulos, establecimiento de fistulas entre la arteria hepática y los vasos portales, derivación de la sangre porta por colaterales y otro aspecto muy importante: existencia de un proceso inflamatorio o localización portal constituido por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas de grado variable y en relación con la afección en causa. 0 los agentes etiológicos desencadenan este proceso mediante una reacción antígeno-anticuerpo o antígeno-autoanticuerpo y una vez que el tejido hepático ha sido lesionado por cualquiera de las causas que hemos señalado, ésta actúa como un antígeno.

El hígado es un órgano de gran riqueza en proteínas y las proteínas son por excelencia los mejores antígenos. Y del choque antígeno-anticuerpo se desencadenan los fenómenos lesionales: necrosis, nódulos de regeneración, infiltrado inflamatorio, fibrosis.

Los defensores de la teoría autoinmune señalan la colonización en el tejido

hepático de clones prohibidos que producen autoanticuerpos contra el tejido hepático, que inician los cambios lesionales y su perpetuación.

De acuerdo con lo señalado, el tratamiento ideal preventivo sería aquel que detuviese estos cambios que impidiese el desencadenamiento de esta sucesión de procesos.

El medicamento de elección estaría representado por los corticoesteroides. El más usado por nosotros es la prednisona, sin embargo, no es recomendable su uso de rutina, ya que sus resultados 110 siempre son tan halagüenos, y, por otra parte, podemos crear complicaciones, desencadenar fenómenos hemorrágicos y localización gástrica, aumentar la osteoporosis en algunas formas de cirrosis en que está en debido la vitamina D. Su uso estaría indicado en la hepatitis severa, en la hepatitis con reactivación, en la cirrosis con hiperesplenismo y cuando existan datos clínicos y de laboratorio que señalan un componente de tipo inmunoalérgico; hipergammaglobulinemia, transaminasa oxalacética pirúvica elevada, ictero, ingestión de clorpromacina, metiltestosterona y otros medicamentos con aparición de ictero obstructivo. La aparición de otras manifestaciones inmunoalérgicas acompañantes; anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva o manifestaciones de hepatitis lupoides.

En ocasiones, el agente etiológico no es conocido en una cirrosis. En nuestro medio la hepatitis viral por virus A y por virus B son enfermedades frecuentes.

Quizás jueguen un papel muy importante en desencadenar la producción de cirrosis postnecrótica, que es la forma morfológica que vemos, unas habitualmente en nuestro medio y que confirman la mayor parte de las estadísticas que se hacen en nuestros hospitales.

El tratamiento adecuado, de la hepatitis viral, evitaría las secuelas y la evolución a la cirrosis. Preconizamos el reposo mientras existan signos de actividad, íctero, transaminasa elevada o astenia, hepatoesplenomegalia, la vigilancia posterior de estos enfermos, la vigilancia si ocurren reactivaciones y mantenemos el reposo hasta tanto las manifestaciones referidas clínicas y de laboratorio no hayan desaparecido.

Corticoesteroides en las formas evolutivas y reactivas, procurar la inmunidad con gammagobulina 0.25 ml. por kilogramos de peso en las personas que han estado o están en íntimo contacto con el enfermo, produce una protección de cerca de cinco meses. Las medidas de control higiénico estricto, la esterilización adecuada del material en uso con el enfermo: jeringuillas, otros; la higiene adecuada de las manos en enfermos y médicos; el control de los donantes de sangre que hayan padecido la enfermedad viral y que puedan ser transmisores de la misma. Todos estos son procedimientos de inestimable valor en la prevención de la hepatitis y, por ende, en la prevención de una secuela de esta enfermedad: la cirrosis postnecrótica a la que puede conducir.

Extremar todos los cuidados en el tratamiento de la hepatitis viral cuando coexiste: hipertiroidismo, diabetes, embarazo, mal nutrición o alcoholismo; en estos enfermos la evolución puede ser del tipo de la necrosis masiva o submasiva dando a veces al traste con su vida o conduciendo a los cambios morfológicos de una cirrosis de tipo postnecrótica. Es importante en la prevención, la supresión del alcohol. El alcoholismo para algunos crea, por la vía de la mal nutrición, una infiltración grasa del hígado que es un estadio precirrótico.

Sheila Sheerlock señala, que el alcohol tiene un doble papel directo e indirecto sobre el hígado, parece que el alcohol

favorece la movilización de la grasa de sus depósitos de tejidos adiposo al hígado. Algunos otros individuos señalan también, que la ingestión de licores baratos —por contener éstos algunas sustancias tóxicas— pueden actuar sobre el hígado lesionándolo.

Experimentalmente en las ratas se produce la cirrosis, manteniendo al animal con una dieta carente de proteínas. El animal muere con un hígado grande y necrosis hepática masiva; si no muere presenta una cirrosis postnecrótica. La falta de un aminoácido sulfurado como la cistina o la metionina parece ser la responsable en la producción de estas lesiones.

Hay un inconveniente en la experimentación animal y que muchas veces no es exactamente comparable lo que sucede en lo humano con lo que sucede en el animal. Así, ha habido dificultades en la reproducción de la hepatitis viral, ya que no podemos conseguirla en el animal de laboratorio (se señala últimamente experiencias con el chimpancé).

La educación social encaminada a proscribir el alcoholismo es un método de prevenir esta enfermedad y además, todos sabemos el deterioro mental y físico que produce el alcoholismo en los individuos.

En cuando al tratamiento preventivo etiológico de los demás factores señalados, es importante la compensación adecuada al cardiópata, o la supresión de los factores que crean congestión pasiva crónica del hígado, la pericarditis crónica constrictiva o la enfermedad mitral a predominio de estenosis.

El tratamiento profiláctico de la cirrosis biliar, irá encaminado a suprimir la colostasis, la infección colangiолítica; la técnica cuidadosa en la cirugía de vías biliares la extirpación de cálculos, la corrección de la estenosis coledociana

postquirúrgica y por obstáculos.

En la hemocromatosis la sangría de 500 cc. diarios y después sangrías alejadas hasta mantener un conteo de 3 millones 500 mil hematíes y una hemoglobina de 75 u 80 gm. por ciento.

En la enfermedad de Wilson el uso de medicamentos que favorezcan la eliminación y la extracción del cobre de los tejidos, tal como el sulfato de sodio 20 miligramos 3 veces al día, el versenale 3 gramos diarios endovenoso. El uso del BAL y más recientemente el uso de la penicilamina o dimetilcisteína a la dosis de medio a un gramo y medio diario, repartida tres veces al día, que aparece aumentar la eliminación del cobre.

Para algunos, ciertos resultados contradictorios y, para otros también de poco valor, sobre todo, cuando las lesiones anatómicas están bien establecidas.

La cirrosis de la enfermedad de Wilson es una cirrosis de tipo postnecrótica. Se habla de que el cobre puede ejercer un efecto tóxico sobre la córnea, dando lugar a un anillo pardo amarillento que se conoce con el nombre de "anillo de Kayser Fliseher" y también fenómenos degenerativos en el sistema extrapirramidal: putamen, núcleo caudado, lo cual condiciona las manifestaciones clínicas de la enfermedad, rigidez, temblor, manifestaciones de parquinsonismo. En la galactosemia la supresión de alimentos que contengan galactosas, ya que el niño nace con una incapacidad enzimática de convertir la galactosa en glucosa, lo cual condiciona un trastorno nutritivo serio con detención del crecimiento, catarata, aminoaciduria, galactosuria y albuminuria. El tratamiento va encaminado a suprimir la leche y los medicamentos que contengan galactosa. La terapéutica evita, es

tablecida a tiempo, la aparición de la cirrosis. En los países en donde existe infección parasitaria por esquistosoma, como en Japón, China, Puerto Rico, África, las medidas van encaminadas a la supresión o a la evitación de la penetración del parásito por la piel, lo cual ocurre en las márgenes de los ríos y en los pantanos infestados con *Schistosoma mansoni*.

El parásito coloniza a nivel del territorio portal, pone allí sus huevos, los cuales producen una trombosis venosa, se establece una reacción granulomatosa en el centro de la cual está el parásito. Esta enfermedad generalmente no conduce propiamente a una cirrosis, da lugar a un cuadro de hipertensión portal con várices y esplenomegalia.

El tratamiento de elección, constituido ya los granulomas, es utilizar corticoesteroides.

En cuanto a la enfermedad granulomatosa, producida fundamentalmente por la brucelosis y la tuberculosis, las medidas de prevención irán directamente al control adecuado de la enfermedad del ganado, a la evitación de la transmisión de la enfermedad del ganado al hombre, por medio de la leche contaminada o por medio de sus derivados.

En la brucelosis el tratamiento de elección es con cloranfenicol y corticosteroides.

La enfermedad tuberculosa del tracto digestivo, con colonización del bacilo de Koch a nivel del hígado, tendrá un tratamiento específico, estreptomycin y isoniacida y otras drogas específicas.

La cirrosis ya anatómicamente constituida corresponderá al tratamiento de sus complicaciones; la ascitis y los edemas, el desequilibrio electrolítico, la hipertensión portal, los sangramientos di

gestivos por várices esofágicas o por úlcera péptica a localización gastroduodenal.

El tratamiento de la anemia, del prurito, de las manifestaciones severas de insuficiencia hepática detectada por el precoma y el coma; tratamiento de otras complicaciones que veremos en el desarrollo de nuestro tema ulteriormente; y medidas generales que eviten las crisis de reactivación: el reposo, la dieta y la supresión de tóxicos.

En cuanto al *tratamiento de la ascitis, el edema y los desequilibrios electrolíticos en la cirrosis*, debemos tener presente que los factores aceptados en la producción de ascitis son los siguientes: la hipertensión porta], la hipoproteinemia, la retención de agua y de sodio, el aumento de la permeabilidad capilar y para algunos la obstrucción linfática.

El mecanismo de retención de agua y sodio es por papel hormonal por la acción de la hormona antidiurética y la aldosterona.

Es necesario que repasemos algunas cuestiones previas de carácter fisiológico para entender después el tratamiento adecuado de esta complicación, que, a veces, es extraordinariamente seria y molesta en el cirrótico.

Así tenemos, que la aldosterona es una hormona que se produce en la zona glomerulosa de la suprarrenal y parece que el estímulo en su producción es la angiotensina tipo 2. La aldosterona se inactiva en el hígado, actúa en el tubo distal. La hormona antidiurética se produce en los núcleos hipotalámicos, se almacena en la neurohipófisis, actúa en el mecanismo de ahorro de agua del riñón, hace permeable el tubo colector al paso del agua, favorece la reabsorción acuosa en el tubo distal convirtiendo la Orina de hipotónica a isotónica y después a hipertónica.

Los dos estímulos que producen un aumento de la hormona antidiurética son: la pérdida de líquidos y el aumento de los solutos. Ninguna de estas dos combinaciones están presentes en el cirrótico. El estímulo para la producción de aldosterona es la disminución de la osmolaridad del plasma y la hiperpotasemia. La disminución de la osmolaridad del plasma, si está presente en el cirrótico y está presente fundamentalmente por la hipoproteinemia.

La hormona antidiurética y la aldosterona son antagónicas, cuando está aumentando la hormona antidiurética está disminuida la aldosterona. Sin embargo, en el cirrótico parece existir un aumento de ambas hormonas. No se sabe por qué está aumentada la hormona antidiurética, si se sabe por qué está aumentada la aldosterona, ya que la misma no se inactiva por el hígado del cirrótico.

En el cirrótico está disminuida la eliminación de sodio en la orina, en la saliva, en las heces, en el sudor; está acumulado el sodio en el líquido ascítico.

En el cirrótico, hay, por tanto, una tendencia a la gran retención de sodio. La aldosterona intercambia el sodio por el potasio en el tubo distal. El sodio, el potasio y el agua se reabsorben activamente en el tubo proximal.

La cantidad de sodio que llega al tubo distal es intercambiada por el potasio mediante la acción aldosterónica. Es importante que haya sodio en el tubo distal para que la aldosterona pueda actuar. El potasio que filtra por el glomérulo se reabsorbe en el tubo proximal; el potasio se produce en grandes cantidades por secreción en el tubo distal, secreción que persiste aún en el estado de hipopotasemia.

No existe un mecanismo regulador eficiente en el ahorro del potasio por el

riñón, sin embargo, sí existe un mecanismo regulador muy eficiente para el sodio, puede haber una hipopotasemia o la alimentación ser muy pobre en potasio y demorarse varios días el riñón para que la excreción de potasio disminuya.

Es importante tener estos conceptos previos para hacer el tratamiento. Los diuréticos mercuriales y los diuréticos tiacídicos producen un bloqueo en la reabsorción de sodio y de potasio a nivel tubo proximal; hay más sodio a nivel del tubo distal, y, por tanto, hay más acción aldosterónica. Ni los mercuriales ni los tiacídicos producen una extracción del agua —agua que está retenida en el cirrótico—, por otra parte, estos dos medicamentos pueden producir complicaciones.

Pueden producir un aumento de la producción de amoníaco, que puede favorecer el desencadenamiento de precoma o coma hepático por el mecanismo de la encefalopatía de tipo amoniaco. Y, por otra parte, ambos medicamentos producen alcalosis. Alcalosis hipopotasémica, condicional, que también favorece como veremos después —la difusión del potasio, al cambiar el pH— a través de las estructuras hematoencefálicas.

Por tanto, el medicamento ideal no sería el diurético mercurial ni el diurético tiacídico, que por otra parte llevarían sodio al tubo distal, favorecerían el intercambio del sodio por el potasio con mayor retención de sodio y con hipopotasemia.

El medicamento ideal sería aquel que barrera el sodio, el potasio y el agua, y al mismo tiempo, que estableciese un bloqueo de la acción aldosterónica a nivel del tubo distal. Esto se consigue con el manitol; con el manitol asociado a la espirolactona; espirolactonas que actúan por competencia en el tubo distal haciendo un mecanismo contrario,

impidiendo el intercambio del potasio y disminución del sodio.

No juega ningún papel tampoco —y además serían peligrosos otros tipos de diuréticos—, la acidificación con cloruro de amonio, y el uso de acetazolamida que bloquea la acción de la anhidrasa carbónica y favorece, por tanto, la producción de amoníaco.

En cuanto a la paracentesis ha sido ya absolutamente abandonada. En los casos que sea necesario producir una evacuación del líquido ascítico hay que tener presente que esto puede producir un síndrome de hiponatremia dilucional, por lo cual es necesario poner faja abdominal y someter al enfermo a una restricción acuosa.

Las consecuencias de la extracción de líquido ascítico serían las siguientes: aumentaríamos aún más la pérdida de albúmina, es decir, la hipoalbuminemia; aumentaríamos más la pérdida de electrólitos en el líquido ascítico, es decir, se volvería a reproducir la ascitis.

Esta disminución de la osmolaridad intravascular, traería como consecuencia, por acción de tipo hormonal —hormona antidiurética y aldosterona— una mayor retención de agua y una mayor retención de sodio, lo cual daría lugar a una mayor dilución de las albúminas con mayor pasaje de líquido hacia el compartimiento donde está el líquido ascítico; y por otra parte, la retención de agua daría lugar a una mayor dilución de las albúminas, del sodio y del propio potasio, y tendríamos la aparición de edemas generalizados consecutivos a la evacuación de la ascitis.

Algunos autores también han recomendado la asociación de corticosteroides, el manitol y a la espirolactona.

El manejo de la hipertensión portal y sus complicaciones: las várices esofágicas

y los sangramientos digestivos altos han sido exhaustivamente desarrollado en la noche de hoy por el Profesor Camayd.

En el tratamiento de la anemia en el cirrótico, debemos advertir que la anemia del cirrótico, cuando es de tipo megaloblástica, pueden jugar papel algunos factores; la reducción dietética, el empeoramiento de la absorción, el aumento de las necesidades metabólicas, la alteración en el almacenamiento y la utilización de la vitamina B-12 y del ácido fólico.

Al mismo tiempo, colateralmente puede haber asociado: hemorragia, hemolisis, infección o neoplasia del hígado.

El estudio de la concentración de vitamina B-12 en el plasma del cirrótico mostró que donde único está aumentada es en la cirrosis biliar. Es posible que la vitamina B-12 no sea inactivada por el hígado, parece que en el cirrótico existe un aumento de la eliminación por la orina del figlu, es decir, la excreción del forinimino-glutámico; con el suministro de ácido fólico se consigue que la excreción disminuya en un 50%.

Algunos autores señalan que la disminución de la bilirrubina hemática con el uso de los corticoesteroides puede depender de la disminución del componente hemolítico, a veces a la cirrosis va acompañando una anemia hemolítica, anemia hemolítica del tipo autoinmune que se hace evidente por la prueba de Coombs positiva; además hay una hiperplasia eritroide y una reticulocitosis.

Otros elementos que intervienen en la anemia son: sangramiento de tipo agudo y sangramiento de tipo crónico.

Hay un reporte interesante de Zieve en veinte pacientes, observó un síndrome de ictericia, hiperlipemia, hipercolesterinemia y anemia hemolítica. Esto se producía al ingerir alcohol y desapa-

recía cuando se suprimía la bebida; se relacionó la hemolisis con la presencia de un lípido anormal, la lisolecitina que podía actuar dando lugar al componente de tipo hemolítico.

En cuanto a otras alteraciones de la sangre, alteraciones de los factores de la coagulación: disminución del factor lábil 5, del factor estable y 7 del factor 10, es decir, disminución del complejo protrombínico en el cirrótico y deficiencia dietética.

Jand y *Lear* demostraron una mayor frecuencia de la megaloblastosis en los enfermos cirróticos con importante deficiencia dietética; los mecanismos patogénicos de la megaloblastosis señalados por ellos son: reducción dietética, empeoramiento de absorción, disminución de las necesidades metabólicas, alteración en el almacenamiento y utilización de la vitamina B-12 ácido fólico y otros factores. Colateralmente puede haber hemorragia, hemolisis, infección o neoplasia del hígado.

Binghan ha descrito la presencia de un tipo de macrocitos que describe como grueso y delgado. Cuando se encuentra el macrocito grueso, la anemia se debe a déficit de B-12, ácido fólico, o a dieta pobre en proteínas. La existencia de macrocitos delgados muestran un trastorno no específico del parénquima hepático. El tratamiento, por tanto, será de tipo etiológico del déficit de fólico; de los fenómenos hemorragíparos crónicos —que podrán dar una anemia de tipo hipocroma por una úlcera péptica sangrante y el tratamiento de la hemorragia aguda, generalmente por várices esofágicas, que ya fue exhaustivamente señalado en la noche de hoy.

El tratamiento del prurito —cuando esté presente en la cirrosis biliar o presente en el íctero obstructivo crónico o en íctero obstructivo de tipo neoplásico, desesperante— se ha utilizado la apli-

cación de calamina y fenol. La retención de sales biliares es la responsable.

Un medicamento de la casa Mead-Johnson, la Cholestyramine, la dosis es de 4 a 15 gramos diarios, que se combina con las sales biliares en el intestino e impide que éstas penetren en la circulación, siendo eliminada con las heces fecales; bloquea la circulación enterohepática para las sales biliares. Durante su administración se observa un descenso en el nivel de sales biliares y se alivia el prurito.

Otras medidas a utilizar en la cirrosis de tipo biliar sería el uso de la vitamina B₁; gluconato de calcio a 6 gramos diarios; la vitamina K, 10 miligramos una vez al mes; la vitamina A, 100 mil unidades, la vitamina D, 100 mil unidades. No dar más de 10 gramos de grasa diaria, proteínas, las necesarias, cerca de 100 gramos; carbohidratos para suplir adecuadamente las necesidades calóricas.

Tratamiento del coma hepático.

Antes de abordar su estudio, debemos citar los factores desencadenantes del coma hepático. La hemorragia, el aumento del ingreso de proteínas o la administración de cloruro de amonio, metionina, resinas de intercambio catiónico con amonio; a veces la oliguria y la aciduria; ciertos diuréticos que dificultan la excreción de amoniaco; la acetazolamida y la clorotiacida —como habíamos señalado en el capítulo de desequilibrio electrolítico en el cirrótico—. Factores todos que aumentan la producción de amoniaco o factores que actúan suprimiendo la formación de urea por el hígado, como es la necrosis extensa hepatocelular por virus, tóxicos.

Sustitución muy amplia de tejido hepático por tumor o cortocircuitos vasculares por la propia enfermedad o por descompresión portal que impiden el contacto de la sangre con la célula hepática. A veces la interferencia extrahepática, trombosis porta y tumores.

Otros factores desencadenantes del coma hepático pueden ser las infecciones graves; la insuficiencia cardíaca congestiva, el shock de cualquier causa, por la sensibilidad del hígado frente a la hipoxia y la anoxia. Las intervenciones quirúrgicas que pueden crear desequilibrios electrolíticos, que pueden crear hipopotasemia, que pueden producir sangramiento, condicionales todas que favorecen la aparición del precoma y del coma hepático.

El uso de sedantes, el uso de cloruro de amonio y barbitúricos la paracentesis abdominal —de la cual ya hemos hablado anteriormente— y los desequilibrios electrolíticos, fundamentalmente la alcalosis y la hipopotasemia.

Se supone que el amoniaco juega un cierto papel en la producción de la encefalopatía, que conduce al coma hepático. Algunos autores, como la *Sherlock*, señalan que quizás no sea precisamente el amoniaco sino algún producto similar o productos tóxicos que llegan por vía de la circulación portal. Parece que institutivamente el lego de otra época prescribía enemas y purgantes para tratar de desembarazar al organismo de las toxinas que podían ser responsables de distintas enfermedades y es posible, que ciertos productos de la flora intestinal pueden ser capaces en determinadas condiciones de dar lugar a alteraciones funcionales o alteraciones metabólicas que alteran el sistema nervioso.

Así, por ejemplo, se ha encontrado que en el fetor hepático está involucrada la producción de metil mercaptan.

Otros autores preconizan que es el amoníaco. Esto donde se hace más obsten- sible es, cuando existen derivaciones co- laterales extensas en la propia evolución de la cirrosis, con hipertensión portal o cuando se hace tratamiento quirúrgico en la hipertensión portal en que el enfermo cuando se le suministra una cierta cantidad de proteínas empieza a tener las manifestaciones clínicas del precoma y del coma hepático.

Existen múltiples teorías patogénicas que tratan de explicar la acción del amoníaco sobre el sistema nervioso. Estas teorías son las siguientes: aumento del amoníaco sanguíneo y de la captación cerebral del mismo, produciendo esto un menor consumo de oxígeno por el cerebro, una lentitud del ciclo de Krebs, una posible liberación de alfa-glutarato de piruvato y lactato, una disminución de la utilización de glucosa por el cerebro y un metabolismo anormal también de los compuestos endógenos y fenólicos.

Otras alteraciones son: las que invo- lucran el pH de la sangre, que al elevarse el pH en alcalosis, se favorece la formación de amoníaco libre o no ino- nizado que penetra más fácilmente al cerebro. El ion amonio transformado en gas amoníaco difunde a través de las membranas hematoencefálicas y puede ser responsable de la encefalopatía. Un cambio de pH extracelular con respecto al intracelular acelera la difusión al en- céfalo del amoníaco gaseoso a partir del ion amonio de la sangre. En el coma, la alcalosis es frecuente, la alcalosis parece ser al principio de tipo respiratorio, por estimulación del amoníaco del centro respiratorio, y por un mecanismo compensatorio que trata de impedir la formación de amoníaco, pero a veces la alcalosis puede ser de tipo metabólica terapéutica iatrogénica, imprudente, de suministrar exceso de sodio o

suministrar algunos medicamentos: co- mo es el glutamato de sodio. Y se forma un verdadero círculo vicioso —ya hemos hablado de eso en los desequilibrios electrolíticos. La alcalosis puede llevar a la hipopotasemia, y a su vez la hipopotasemia que es bastante frecuente, puede conducir también a la alcalosis.

Experiencias en animales señalan que el potasio influencia la utilización ce- rebral de amoníaco y el consumo de oxígeno y que las alteraciones de potasio pueden desempeñar un papel de primer orden en el coma hepático.

Bessman y Bessman señalan que el co- ma hepático se debía a una intoxicación por el amoníaco, a consecuencia de la depleción cerebral de alfa-cetoglutarato y paralización del ciclo metabólico del ácido tricarbóxico. El ciclo metabólico del ácido tricarbóxico es una fuente excelente de energía y así tenemos que funcionar a nivel del hígado, a nivel del sistema nervioso y que se altera en la encefalopatía de tipo portal sisté- mico.

El ácido cetoglutárico se combina con el amoníaco para formar glutamina y esto es a través de que el ácido cetoglu- tárico más el amoníaco da lugar a la formación de ácido glutámico; el ácido glutámico más otra mol de amoníaco da lugar a la glutamina. La glutamina llega al hígado y allí libera al amoníaco para que éste sea transformado en urea.

Esta es la primera parte del ciclo: libera amoníaco, el amoníaco se une a la ornitina en presencia del anhídrido carbónico y da lugar a citrulina. Por otra parte, el ácido glutámico por trans- aminación con el ácido oxalacético forma ácido aspártico; ácido aspártico que reacciona con la citrulina; la citrulina da lugar entonces al ácido arginosuccínico; el ácido arginosuccínico se desdobra en

ácido fumárico y arginina; la arginina sufre la acción de una arginasa a nivel del hígado, que la desdobla en ornitina y en urea; ornitina que forma parte del ciclo. Este es el fundamento para usar, ornitina en el tratamiento de la intoxicación amoniaca.

Cuando el hígado ha sufrido una destrucción extensa por los distintos procesos que señalábamos al principio, o bien porque el amoníaco no entra en contacto con la célula hepática, éste no es convertido en urea. Las fuentes de amoníaco del organismo son fisiológicamente el ir/iestino, el riñón y el músculo. En el intestino parece suceder lo contrario de lo que pasa en el hígado, que se forma amoníaco a expensa de urea, de ahí que, cuando llega gran cantidad de sangre al tubo digestivo, las bacterias nitrogenadas forman amoníaco a expensas de la urea lo cual favorece la intoxicación de tipo amoniaca en los individuos cirróticos que sufren sangramiento. Independientemente del factor anóxico o hipóxico o del shock que puede ser desencadenado por el sangramiento agudo, por várices esofágicas.

En cuanto a los principios generales del tratamiento, los cuidados estrictos y absolutos de todo coma, las medidas esenciales de enfermería, la vigilancia de los conflictos de tipo electrolíticos, la vigilancia de la diuresis, la vigilancia de las complicaciones que pueden ser múltiples, de carácter respiratorio, renales cardíacas y otras. Algunas de estas complicaciones pueden terminar con la vida del enfermo.

La vigilancia de los electrólitos fundamentalmente el potasio con el ionograma, con el electrocardiograma, control de la diuresis. Generalmente no podemos dar más de 80 a 100 miliequivalentes de potasio al día, esto estará en dependencia con el conflicto electrolítico.

No suministrar sodio si no es absolutamente necesario.

Las medidas de tratamiento, naturalmente, que estarán encaminadas a controlar el factor desencadenante: control de hemorragia por las medidas que ya había señalado aquí el Profesor Camayd.

Si son las proteínas, hay que suprimir las proteínas de manera absoluta, hay quien recomienda dar de 300 a 500 gramos de glucosa por día, como alimentación.

La hidratación alrededor de 2,100 mililitros de dextrosa al 5 ó 10% en agua, añadirle 40 miliequivalente de potasio preferible no administrar sodio por la alcalosis que podemos producir, salvo que exista realmente una hiponatremia.

La limpieza del intestino, el uso de enemas evacuantes; impedir la acción bacteriana de formación amoniaca en el intestino con antibióticos, la oxite-traciclina, la tetraciclina uno o dos gramos diarios; la neomicina, 8 ó 10 gramos diarios por vía oral. Se ha recomendado el enema a retener de neomicina al 1 x 100 diario durante varios días. La neomicina no debe usarse más de diez días, puede empezar a reabsorberse y además, puede su uso prolongado dar lugar a un síndrome de mala absorción intestinal.

Medidas de neutralización del amoníaco. Glutamato de sodio, preferible no usarlo, porque puede dar lugar a una alcalosis de tipo hipopotasémica, hay quien da en vez de glutamato de sodio, glutamato de potasio.

Las dosis son altas; alrededor de 100 a 150 gramos diarios endovenoso. Soluciones al 20%, 500 cc. dextrosa en agua. Se utilizó, porque se decía que favorecía la unión del ácido glutámico al amoníaco para formar glutamina. Además, el ácido glutámico en un enfermo puede aumentar aún más la retención de

sodio que tiene, con mayor conflicto si existen además generalizados y retención acuosa.

Se ha utilizado el clorhidrato de arginina que favorece la formación de urea a expensa del amoniaco, lo cual no tiene valor si hay una insuficiencia hepática por gran lesión de célula hepática. Solución al 4%, 25 gramos endovenoso, dosis de 50 a 150 gramos; también se ha usado la ornitina, las mezclas de arginina y glutamato, 50 gramos endovenoso cada 8 horas en 100 cc. de dextrosa en agua, añadiéndole 40 a 120 miliequivalentes de potasio. Sulfato de magnesio de 4 a 8 gramos al día, ya que el magnesio también está deprimido, muchas veces baja junto con el potasio, se supone por algunos autores que la hipomagnesemia es la responsable del flapping del temblor y de las manifestaciones de piramidismo que pueden tener estos enfermos.

Se ha recomendado la mezcla de 17.5 gramos de ácido malónico 16.8 gramos de arginina en 750 cc. durante 3 a 12 días. El ácido malónico suministra energía para la síntesis del ATP en su degradación rápida, se forma ácido oxalacético-succínico y alfaetoglutárico que privan de su toxicidad al amoniaco.

Sherlock reporta descenso de la hiperamonemia con inhibidores de la monoaminooxidasas. Se recomendaba el uso de la cocarboxilasa y el ácido lipoi-dico. *McCann* recomienda recambio extracorpóreo de iones, nicotinamida 50 miligramos en vena dos veces al día. Esferoide si hay una necrosis hepática o componente inmunológico; algunos recomiendan si existe alcalosis respiratoria, el uso de mezcla de anhídrido carbónico y oxígeno a proporción de 5 por ciento el primero. Se ha reportado con el uso de anhídrido carbónico sólo mayor deterioro clínico. Medidas de vigilancia

médica y de enfermería la vitaminoterapia y el uso de la vitamina K de 10 a 20 miligramos diarios. Todas las medidas extremas de vigilancia que habíamos señalado al principio.

De todas maneras, esta serie de tratamientos se han venido preconizando durante años. Muchas veces el coma hepático puede salir con medidas muy simples; restringir las proteínas suministrar soluciones dextrosadas en agua en venoclisis enemas evacuantes con limpieza del intestino, y, otras veces, pese a todo, el enfermo fallece.

Las circunstancias son distintas cuando el coma hepático se debe a una insuficiencia hepatocelular a cuando existe una insuficiencia de tipo hepatocirculatorio. En el primer caso, el pronóstico es mucho más sombrío; en el segundo caso, es posible y es más factible que el enfermo salga del estado del precoma o del coma, con las medidas que habíamos señalado anteriormente.

Por otra parte, las complicaciones renales, que se puedan presentar en el enfermo en coma hepático, insuficiencia renal por destrucción del túbulo, que la propia hipopotasemia o porque existía una nefropatía crónica previa. Entonces puede cambiar la alteración del patrón electrolítico de estos enfermos. Casi siempre en estos casos la insuficiencia renal, asociada va a crear serios conflictos en el tratamiento y va a hacer uno de los factores responsables de la muerte del cirrótico.

Medidas generales que evitan la evolutividad o la reactividad, el reposo durante la fase inactiva latente o compensada de la enfermedad hepática, a veces es necesario solamente una reducción ligera o moderada de la actividad física. No sucede así en los casos de cirrosis descompensada o activa, donde es preferible el reposo absoluto permitiendo solamente la movilización para el

aseo personal hasta que desaparezcan los signos de fiebre, ictericia, los signos de actividad necrótica.

El ejercicio parece disminuir la circulación hepática y aumentar los productos de desecho. En cuanto al alcohol, debe ser proscrito de manera absoluta. En los casos de gran dependencia alcohólica, debemos ensayar todas las medidas psicológicas que traten de suprimir la ingestión de ese tóxico.

La alimentación.—La alimentación habrá que ajustarla individualmente: en línea general la dieta debe de ser rica en calorías a expensas de hidratos de carbono con un mínimo de un gramo de proteínas por kilogramo de peso y no más de 100 gramos de grasa. Esta dieta, naturalmente, que no es aplicable a los individuos con circuitos de derivaciones de tipo portocava o enfermos que tienen tendencia o que han hecho ya manifestaciones de encefalopatías amoniacal, en donde, posiblemente, haya que establecer una restricción de tipo proteica, más bien corresponde a la dieta del cirrótico de tipo compensado.

Se ha señalado, que las proteínas, tienen un buen papel en la alimentación del cirrótico, por el papel regenerador hepático que ejercen. La dieta, pues, puede ser variable; así hay autores que recomiendan dietas muy ricas en hidratos de carbono 400 gramos de hidrato de carbono con 150 gramos de proteínas y 100 gramos de grasa.

A veces la dieta si se trata de una cirrosis biliar pues tendrá modificaciones en cuanto al contenido graso, no así, en cuanto a la cantidad de proteína o en cuanto a la cantidad adecuada de calorías a expensas de hidratos de car

bono. No debemos dar más de 10 gramos de grasa en los casos de cirrosis biliar, y, además tener presente los ajustes individuales de la talla, de la edad, del sexo, de acuerdo con el peso ideal.

Es preferible que las dietas siempre sean hiposódicas. Habíamos hablado de que el cirrótico tiene una predisposición a retener sodio. A veces con medidas simples, como es por ejemplo la restricción de líquido y la restricción de sodio, pues se obtiene una diuresis adecuada.

En cuanto a los complementos vitamínicos se han preconizado suministrar factores del complejo B, si la alimentación es rica en carbohidratos. La vitamina B 12 hemos hablado de ella al hablar de anemia.

Las vitaminas de tipo liposolubles tendremos que prescribirlas en las obstrucciones biliares en que se interfiere su absorción, como son: la D, la K, la A.

Se ha reportado que la vitamina E es útil en prevenir los cambios de la cirrosis postnecrótica; los factores lipotrópicos de valor dudoso, dudosa su utilidad en el tratamiento de los cirróticos, pueden ser más perjudiciales que beneficiosos, ejemplo: la metionina.

Para evitar las reactivaciones, las medidas a utilizar: son el reposo absoluto, la supresión del alcohol, el uso de los corticoesteroides —prednisona, 60 a 100 miligramos diarios, gran valor en las hepatopatías que tienen como elemento patogénico alteraciones de tipo autoinmune gamma globulina elevada, anticuerpos celulares con aparición de célula LE, anemia hemolítica autoinmune u otras manifestaciones de tipo inmunológico.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Andenwon, IV. A. D.* Pathology. 1961.
2. —*Baldini*: Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de ácido fólico. Clínicas Médicas de Norte-América. Sep., 1962.
3. —*Bland*: Metabolismo del agua y electrólitos: 1965.
4. —Current Therapy: 1965.
5. —*Dashur, D. K.*: Hepatic Coma: A review and appraisal of the physiological and biochemical mechanisms; Arch. Internal Med. 108; 136, 1961.
6. —*Ellis*: Tratamiento de la Cirrosis. Clínicas Médicas de N. Sept., 1962.
7. —*Gamuza, G. J.*: Hepatic Coma: Clinical considerations. Patogénesis and managements. Advances of Internal Medicine, Vol. IX. 1962.
8. —*Gould, A. H.*: Newer developments in oral Antipruritics. Pág. 411. March. 1964.
9. —*Jones, P. N., R. Capps*: The Management of Hepatic Coma; The Medical Clinics of North America: 48, 37-51, 1964.
10. —*Karlson*: Manual de Bioquímica. 1963.
11. —*Logothetis, J. M. D.*: Neurologic Manifestations in Liver Diseases; The Medical Clinics of North America 47: 6-1467-74. Nov., 1963.
12. —*Narcross, J. W.* Tratamiento del Coma Hepático: Clínicas Médicas de Norte América. Sept., 1962.
13. —*New Dros.* 1965.
14. —*Popper, II. Shajfner*: Hígado su estructura y función; 1962.
15. —*Popper, II.*: Avances recientes en Enfermedades del Hígado. 1965.
16. —*Reilly, R.*: The Pathophysiology of Wilson's Disease; Pág. 207. The Medical Clinics of North America. 47: 1, January, 1963.
17. —Simposio de Enfermedades del Páncreas, Hígado y Vías Biliares. Clínicas Médicas de Norte América; Mayo, 1960.
18. —*Sheinberg, I. H.*: Management of Wilson's Disease: 29: 2, 316-333. August, 1960.
19. —*Sherlock, Sheila*: Enfermedades del Hígado: 1965.
20. —*Spiegel, E. L.*: Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis with Response to Cholestyramine. The American Journal of Medicine. 39: 4, 682-688. October.
21. —*Vanamee, J. W. Poppell*: Coma Hepático. Clínicas Médicas de Norte América. Mayo, 1960.
22. —*(Williams)*: Efectos de las Hormonas sobre el Metabolismo del Agua y Electrólitos: Tratado de Endocrinología. 1965.
23. —*Zieve, Leslie*: Coma Hepático: Clínicas Médicas de Norte América. Marzo, 1962.