

Coma hepático fulminante en un niño de 5 años

Por los Doctores:

EMILIO ALEMÁN (*) y AGUSTÍN MARGOLLES (**)

El coma hepático consiste en una alteración de la conciencia que suele ocurrir en pacientes con hepatopatías graves, generada por un proceso neuro-siquiátrico sin base anatómica notable o especial. Las manifestaciones pueden ser extremas, aunque pueden ser sin embargo completamente reversibles no ofreciendo el cerebro modificaciones patológicas que respondan de la sintomatología.

Anteriormente hubo un poco de confusión con respecto a la definición de este síndrome¹ todo paciente con hepatopatía grave que se hallare inconsciente, somnoliento o estuporoso, se decía que estaba en coma o precoma hepático, pero a la luz de los conocimientos actuales se sabe que algunos de estos episodios no eran otra cosa que estados deficitarios de sodio o de potasio combinándose con las alteraciones de un hígado descompensado, mientras otros eran consecuencia de varios y diversos agentes terapéuticos suministrados por el médico con la mejor intención para el tratamiento de la hepatopatía.

El coma hepático "espontáneo" o "no inducido" es usualmente una complica-

ción terminal de una cirrosis o una hepatitis con necrosis aguda grave. La sucesión de los síntomas neuro-siquiátricos es típicamente la siguiente: oscurecimiento mental, confusión, conducta impropia, aumento de la actividad sicomotora seguido de disminución de la misma, somnolencia progresiva, estupor y finalmente coma. Desde el punto de vista neurológico hay contracciones musculares intermitentes con rigidez fluctuante de los miembros, movimientos de aleteo de las manos, brazos y piernas puestos en extensión, muecas, movimientos de agarre, de succión, reflejos exagerados y ocasionalmente convulsiones. La hiperventilación es evidente, siguiendo un curso decreciente y finalmente la respiración es estertorosa.

CASO CLINICO

Hoja Clínica 35568.

R. G. M., de 5 años de edad, de la raza blanca, ingresa en nuestro servicio por presentar coloración icterica de las mucosas y piel.

Antecedentes prenatales: sin importancia.

Antecedentes circunnatales: sin importancia. Vacunado con B. C. G.

Antecedentes postnatales: nada a señalar.

Antecedentes patológicos: ninguno.

(*) Jefe del Servicio de 2ª Infancia (varones) del Hospital "A. A. Aballí".

(**) Auxiliar del Servicio.

Hereditarios y familiares: una tía materna muerta de T. B. hace 2 años. No convivió. 7 hermanos vivos y sanos.

Enfermedad actual: refiere la madre que hace unos 20 días más o menos notó que el niño estaba pálido aunque aparentemente bien, por lo que lo llevó a un médico que le dijo que el niño tenía parásitos (tricocéfalos y áscaris), imponiéndole tratamiento durante 8 días, pero que al no notar mejoría lo suspendió antes de los 8 días. A partir de esa fecha se mostró el niño intranquilo, no comía bien, estaba decaído y los ojos se le ponían cada vez más amarillos, así como también la piel. La orina tenía un color muy amarillo y las heces eran algo blancuzcas, haciendo durante ese tiempo febrículas. Agrega la madre que cada vez que el niño ingería algún alimento vomitaba, incluso la leche y que había pérdida de peso. Confirma que nunca había estado enfermo el niño anteriormente y que no había sufrido jamás de convulsiones.

Examen físico.

Niño de 5 años de edad, de la raza blanca, que ingresa por presentar un síndrome icterico.

Cabeza: de conformación normal.

Cara: los ojos ofrecen unas conjuntivas y escleróticas coloreadas de amarillo.

Nariz: secreción nasal.

Boca: caries dental, amígdalas de coloración rojiza.

Cuello: adenopatías cervicales.

Tórax: de configuración normal, pániculo adiposo y tejido celular subcutáneo conservado.

Corazón: ruidos cardíacos con tono y timbre normal.

Pulmones: nada a señalar.

Abdomen: suave y depresible, no observándose vascularización, ni hernia.

Adenopatías inguinales.

Sistema nervioso: nada a señalar.

Resumen del examen físico: 1).—coloración icterica de piel y mucosas; 2).—adenitis cervicales e inguinales.

Exámenes complementarios:

Orina: algunos hematíes, algunos leucocitos, cilindros hialinos y granulados.

Hemograma: 10 gramos de hemoglobina, 4.300.000 hematíes, 10.500 leucocitos; diferencial: 62 segmentados, 4 eosinófilos, 34 linfocitos.

Heces fecales: negativo de parasitismo intestinal.

Eritrosedimentación: 3.

Reacción de Takata Ara: negativa.

Reacción al timol: 15 U.

Reacción de Hanger: positiva (+++)

Transaminasa: 130 unidades (pirúvica-glutámica).

Bilirrubina:

Directa: 9.6 miligramos %. **Indirecta:** 6 miligramos %. **Total:** 15.6 miligramos %.

Discusión diagnóstica: niño de 5 años de edad, de la raza blanca, que procede del cuerpo de guardia con historia de coloración amarilla de la piel y mucosas, que ha aumentado progresivamente, acompañada de febrícula, vómitos, anorexias y pérdida de peso, de 20 días de evolución.

Planteamientos diagnósticos: solamente un diagnóstico cabe en este caso y es el de hepatitis viral.

EVOLUCION

Al día siguiente al del ingreso (I-5-62) no tiene fiebre, el hígado rebasa ligeramente el reborde costal. Las escleróticas están muy amarillas.

El I-6-62: el tinte icterico ha aumentado, ha tenido vómitos.

En I-8-62: el niño está somnoliento, no se deja reconocer; la noche anterior estuvo intranquilo y con llanto; el interno de guardia le indicó Largactil (?). Continúa con la impregnación amarilla de escleróticas y piel. A la auscultación

nada a señalar. No fiebre, *no hepatomegalia*. Se practica punción lumbar que da un líquido con tinte amarillo. El niño no ingiere ningún alimento. Está somnoliento, obnubilado, adoptando el decúbito prono preferiblemente.

En I-9-62: el niño continúa en estado comatoso, edema que no deja "godet"; el sensorio está hoy mucho más tomado que el día anterior; secreción sanguinolenta continúa.

La urea es de 33 mgr. %, la glucosa de 125 mgr. %; las proteínas totales: 5.7 gramos %, correspondiendo 3.10 gramos a la serina y 2.60 a la globulina; la creatina es de 0.6 mgr. % y el colesterol 310 mgr. %.

Se practica un ionograma que se reporta: Cl: 102 mEq., Na: 141 mEq., K: 5.7 mEq., el CO² es de 35 vol.

El líquido céfalorraquídeo es xantocrómico, 2 células x mm³; 25.2 gr. de proteínas %; glucosa 45, Pandy negativo. Al examen bacteriológico no se obtiene germinación alguna.

El niño presenta ahora convulsiones, la temperatura es de 37.2° C. Se le inyecta 1 mlgr. de vitamina K y 40 u. de ACTH en 500 ml. de sol. de dextrosa al 5%.

Al día siguiente sigue en coma, ausencia de reflejos y con el tinte icterico muy acentuado. Pulso 160 al minuto.

Esa noche fallece el niño, no pudiendo practicarse la necropsia por haberse opuesto los familiares.

COMENTARIO

Un paciente cuyos status hepático haya estado deteriorándose, puede caer en coma espontáneamente como consecuencia de la destrucción casi completa de su hígado, aunque, sin embargo, sucede generalmente que algún factor desencadenante interviene antes de que dicho extremo sea alcanzado.

Factores desencadenantes.—La facilidad con que resulta inducido el coma

modo unánime que poco se ha ganado con la paracentesis masiva, con la que por diversos factores precipitantes se halla en relación directa con la extensión y brusquedad de la descompensación hepática.

Las *hemorragias gastrointestinales*, generalmente por várices esofágicas, aunque también por úlceras pépticas, constituyen el factor precipitante más frecuente. Los productos de desintegración de las proteínas sanguíneas y el amoníaco, que normalmente vienen a ponerse en contacto con las células hepáticas a fin de ser procesados antes de que puedan alcanzar la circulación general, son excluidos del hígado por vía de la circulación colateral que está ordinariamente presente, o pasa a través de las zonas de hígado dañado que no contienen células hepáticas funcionantes. Tanto el *shock* como la *anoxia* consiguientes al sangramiento pueden contribuir a los efectos dañosos sobre el cerebro de los productos nitrogenados intestinales procedentes de la desintegración proteica, o bien puede resultar el *shock* de otras causas y comprometer la circulación cerebral lo suficiente para desencadenar el coma. Las *infecciones graves*, especialmente las bacteriemias secundarias a neumonía o a pielonefritis, no son causa infrecuente de episodios de coma.

Los *sedativos* de todo tipo pueden desencadenar el coma en un paciente que tenga una hepatopatía gravemente descompensada. El paraldehído y el hidrato de cloral son casi tan dañosos como los narcóticos y los barbitúricos a este respecto. La excitación es frecuente en el estado precomatoso de la insuficiencia hepática y el médico deberá resistir a la tentación de tranquilizar al paciente con sedativos.

La *paracentesis* fué en una época la causa inmediata más frecuente del coma hepático. Sin embargo, se sabe ahora de

se pierden por el contrario valiosas proteínas y electrólitos. El líquido ascítico está en equilibrio dinámico con la circulación y la supresión de grandes cantidades de líquido abdominal causa desequilibrios rápidos de líquidos y electrólitos. La hiponatremia y la hipokaliemia con sus consiguientes efectos cerebrales y renales son consecuencia frecuente. Añadidos a las anormalidades ya presentes en los cirróticos graves, pueden precipitar una cadena difícilmente reversible de reacciones que conducen inevitablemente al coma hepático.

Los *diuréticos* de todo tipo pueden originar efectos semejantes a la paracentesis si la diuresis y la pérdida de electrólitos es masiva. Los derivados de la clorotiazida son particularmente nocivos como consecuencia de pérdidas excesivas de potasio.

Las *sustancias generadoras de amoniaco* se califican hoy como agentes desencadenantes frecuentes en los cirróticos, sobre todo los que tienen gran circulación colateral. El cloruro de amonio, las resinas productoras de amoniaco y el Diamox son muy escasamente tolerados. La clorotiazida parece funcionar también como un productor de amoniaco y es escasamente tolerada. Cantidades excesivas de proteína en el intestino, ya como alimento o procedente de hemorragia interna, pueden precipitar el coma. La metionina puede producir también alteraciones neurológicas.

Los *procedimientos quirúrgicos* pueden conducir al coma hepático por un complejo de factores predisponentes ya mencionados, es decir los efectos de los hipnóticos y analgésicos, anestésicos, hipoxia, traumatismos, pérdida de sangre, shock e imbalance de agua y electrólitos.

CUADRO No. 1

Síntomas y signos del coma hepático ()*

<i>Expresión mental</i>	<i>Expresión neuromuscular</i>
Obnubilación	Incoordinación
Confusión	Temblor
Intranquilidad	Disartria
Conducta impropia (terco, paranoide, desobediente, movimientos constantes de coger y arreglar las sábanas)	Movimientos de agarre
Bostezos.	Hipo
Succión	Movimientos deliberados
Llanto	Rigidez en rueda dentada
Agitación	Cara en máscara
Desorientación	Dilatación pupilar
Delirio	Ojos errantes
Modorra	Sacudidas musculares
Somnolencia	Convulsiones
Letargia	Flexión de piernas
Apatía	Temblor batiente
Estupor	Nistagmus
Coma	Oftalmoplejía
	Incontinencia

(*) Según Zieve

CUADRO CLINICO

La presentación de los síntomas y signos del coma hepático se desarrolla más o menos en el orden en que están detallados en el cuadro I, según el original de Zieve¹. Los aspectos mentales y neuromusculares se desenvuelven de modo paralelo. El electroencefalograma muestra una alteración característica en la mayoría de los pacientes. Bilateralmente hay ondas delta lentas en brotes de 2 ó 3 por segundo, más marcadas sobre las zonas frontales. El comienzo del *precoma* es lo más a menudo insidioso con estado de confusión tranquila, pero puede ser brusco y violento. Un estado de confusión tranquila, letargia y estupor preceden típicamente al coma de las cirrosis, mientras el coma de la atrofia aguda va precedido más frecuentemente por manía, delirio y convulsiones. La secuencia esquematizada no es inevitablemente progresiva, habiendo a veces oscilaciones ascendentes o descendentes en la escala de manifestaciones. La velocidad de progresión es altamente variable: desde algunas horas hasta varias semanas, para citar los extremos. Las respiraciones están aumentadas de modo característico en frecuencia y amplitud, aunque la hiperventilación puede que no se haga aparente en las fases tempranas. A medida que progresa el precoma, la respiración se vuelve estertorosa. Un olor aminado, *fetor hepaticus*, es comúnmente exhalado por los pacientes afectos de coma hepático, siendo mucho más manifiesto en el caso de atrofia aguda que en el de la cirrosis. La causa del olor es desconocida hasta ahora, aunque hay razón para sospechar que sea debido a algunos derivados del mercaptán metílico. Una vez que se presenta el coma profundo, la muerte ocurre generalmente en cuestión de algunas horas o de pocos días, aunque excepcionalmente se citan casos en que el co-

ma profundo ha durado dos o tres semanas.

ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Pruebas de función hepática.—Las pruebas de función hepática se hallan por lo general gravemente alteradas en los casos de coma espontáneo, pero no difieren en este aspecto de los casos de hepatopatías graves sin coma. La bilirrubinemia a u m e n t a frecuentemente, pero se han observado casos sin apenas ictericia. La hipoglicemia es rara en el coma hepático, siendo la hiperglicemia mucho más frecuente puesto que es un acompañamiento común de la cirrosis, y cuando ocurre hipoglicemia va usualmente en asociación con necrosis aguda generalizada.

Alteraciones de los electrolitos.—Es frecuente la hiponatremia a pesar de la retención de sodio, siendo de observar a menudo valores de sodio por debajo de los 130 mEq./l., y si ocurren fuertes pérdidas del mismo, como sucede después de grandes paracentesis, puede presentarse un síndrome "pobre en sal" con transición hacia el coma hepático franco. Son frecuentes la hipokaliemia y la hipomagnesiemia aunque no obligatorias. Se pueden observar muchas veces valores de potasio en el suero inferiores a 3 mEq./l. y los de magnesio por debajo de 1.6 mEq./l. Hay probablemente un déficit intracelular grande de estos iones que puede o no reflejarse en los niveles séricos. En las fases terminales del coma hepático pueden elevarse notablemente estas concentraciones séricas a medida que se establece la insuficiencia renal. La corrección de los déficits del organismo en potasio y magnesio es por lo común bastante difícil y requiere mucho cuidado y persistencia. Durante el precoma hepático los pacientes mejoran considerablemente solo por el hecho de mejorar sus déficits electro-

líticos. No infrecuentemente resultan tan extremos los déficits en sodio, potasio o magnesio que los estados de letargia, apatía y estupor pueden ser perfectamente corregidos mediante la terapéutica repositiva.

La hipocalcemia y la hipofosfatemia son también frecuentes como complicaciones de una cirrosis descompensada, no siendo raros valores de calcio menores de 4.2 mEq./l. y de fósforo inferiores a 1.2 mEq./l.

Balance ácido básico.—No existe cuadro ácido-básico característico en un paciente dado en coma hepático. Dependiendo de la intensidad, duración y gravedad de su anormalidad respiratoria o electrolítica, puede hallarse el alcalosis respiratoria, en alcalosis metabólica o en acidosis metabólica. La insuficiencia renal que frecuentemente ocurre puede complicar el problema. En el coma avanzado, la acidosis es probablemente más frecuente que la alcalosis respiratoria.

La elevación en el tenor de los ácidos pirúvico y láctico de la sangre en el coma hepático ha sido atribuida a una alteración desconocida del metabolismo intermediario asociada a la insuficiencia hepática, sabiéndose ahora como consecuencia de los trabajos de Eichenholz y colaboradores² que la acumulación de estos ácidos orgánicos en el caso de insuficiencia hepática, como por lo demás en casi todos los otros procesos en que ellos se acumulan en la sangre, se halla en relación directa con la disminución en la tensión de CO² resultante de la hiperventilación.

Si hay hipotasemia acentuada, se presentará una alcalosis metabólica en respuesta a la corrección del déficit de potasio, y puesto que todos los factores etiológicos que afectan el pH sanguíneo están presentes en grados variables, es menos frecuente ver ejemplos puros de

disbalance ácido-básico que combinaciones causantes de confusión. La contribución del disbalance ácido-básico a la mortalidad por coma hepático no ha podido ser nunca estimada correctamente, siendo probable que juegue un papel principal, y como clínicos nos corresponde asegurar que en estos casos se hagan las tres determinaciones de rigor: pH, CO² y la concentración del bicarbonato, esenciales para la apreciación del estado ácido-básico.

Además de un descenso en la tensión del anhídrido carbónico en la sangre, los pacientes afectos de coma hepático tienen comúnmente una tensión de oxígeno reducida y un descenso en la saturación de la hemoglobina, siendo este descenso en la saturación oxigenada (hipoxemia) inespecífico del coma hepático, ya que se halla también en los pacientes con cirrosis antes de que se establezca en ellos una insuficiencia hepática. Algunos autores³ han demostrado en experiencias con ratones que la hipoxia potencializa el efecto tóxico que ejerce el amoníaco sobre el cerebro.

Amoníaco de la sangre.—El primer estudio importante sobre el amoníaco sanguíneo en las hepatopatías fué realizado por Esben³ en 1936, quien observó muy pequeñas cantidades de amoníaco preformado en sujetos normales contrastando con concentraciones anormales en los cirróticos.

Parnas y Klisiecki⁴ demostraron en 1926 la formación de grandes cantidades de amoníaco en el tractus gastrointestinal por la acción bacteriana y que la vena porta contiene entre el doble y hasta ocho veces la cantidad de amoníaco contenida en la circulación general.

Kirk⁵ realizó pruebas de tolerancia para el amoníaco, administrando 10 gramos de citrato de amonio, pudiendo observar que en los sujetos normales ha-

bía a lo más ligeras elevaciones en la concentración del amoníaco sanguíneo en contraste con gran aumento en la mayoría de los cirróticos, no pudiéndose apreciar correlación entre los valores de amoníaco sanguíneo y la gravedad de la cirrosis, sugiriendo dicho autor que la anormalidad observada en el amoníaco sanguíneo estaba probablemente en relación con la circulación colateral desarrollada en la cirrosis más bien que con la disfunción hepatocelular misma. Estas observaciones fueron comprobadas repetidamente a partir del redescubrimiento en 1952 de la importancia del amoníaco y de los productos de desintegración de las proteínas en los pacientes con derivación venosa porta-general.

En el precoma hepático o en el coma franco el amoníaco se halla frecuentemente elevado aunque puede estar normal, no habiéndose determinado hasta el presente si existe una buena correlación entre los niveles de amoníaco sanguíneo y la intensidad del coma como tampoco entre la concentración del amoníaco intracelular cerebral y la intensidad del coma.

Aminoácidos.—Es frecuente que haya aminoaciduria, especialmente cistinuria, habiendo observado Walshe⁶ un aumento en el contenido urinario de todos los aminoácidos comunes en las hepatopatías avanzadas. Las concentraciones plasmáticas de aquellos estaban solo ligeramente elevadas, siendo los aminoácidos excretados en mayores cantidades: la cistina, el ácido beta-amino-isobutírico, metilhistidina y taurina. El ácido urocánico, un producto metabólico de la histidina y un intermediario en la conversión de la histina en ácido glutámico, se ha encontrado en cantidades aumentadas en la orina de un sujeto afecto de coma hepático. Algunos autores han hallado un aumento en la concentración de glutamina en el líquido céfa-

lorraquídeo en pacientes con coma hepático, excediendo en algunos casos la cifra de 35 mgr./100. ml.

Líquido céfatorraquídeo. Se observa a menudo una elevación del contenido de bilirrubina que no se halla en relación con los niveles sanguíneos. El contenido proteico también se eleva. La tasa de aminoácidos está igualmente elevada, hallándose la glutamina especialmente en exceso. La cifra de amoníaco es variable.

Función renal.—En las cirrosis descompensadas hay reducción de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo, más marcadamente en presencia de ascitis. En el coma hepático es frecuente la oliguria y con la progresión del mismo hay comúnmente azotemia. Ocasionalmente se manifiesta el cuadro de la insuficiencia renal aguda.

Tipos de coma hepático y patogenia

Los episodios de coma hepático pueden ser clasificados como *espontáneos* o *provocados*, siendo las manifestaciones clínicas de ambos tipos semejantes, un hecho que hace bastante difícil su diferenciación. Los casos espontáneos no ofrecen evidencias del factor desencadenante, resultando simplemente la consecuencia final de la destrucción casi completa de las células hepáticas. Los casos inducidos son precipitados por agentes o estados anormales conocidos. A medida que avanza la destrucción hepática se producen alteraciones metabólicas y circulatorias que aumentan la susceptibilidad del individuo hacia los agentes inductores. Así, el paciente que sea más susceptible para sufrir un coma inducido por un agente exógeno. Sin embargo, ello no resulta necesariamente así y el coma es provocado a menudo en sujetos con buena función hepática.

La predisposición al coma por agentes exógenos se constituye como resultado del desarrollo de derivaciones porto-generales, desequilibrios electrolíticos y ácido-básicos, así como hipoxemia e hipoxia, siendo de la mayor importancia las derivaciones (shunts) porto-generales que se originan naturalmente en el curso de la evolución de la cirrosis o resultan exagerados quirúrgicamente (anastomosis porto-cava o espleno-renal) en un intento para descomprimir el sistema venoso porta. En efecto, el coma hepático puede ser considerado como una encefalopatía resultante de la derivación de la sangre con exclusión del hígado en su totalidad o por pase de la misma alrededor de las células hepáticas sanas durante su circulación a través de un hígado seriamente dañado, el cual resulta de este modo incapaz de modificar una sustancia cerebrotóxica que se origine en el intestino. La verdadera naturaleza de este intoxicante no es conocida aunque es más probable que sea un producto de desintegración nitrogenada de las proteínas cuya formación está asociada con la liberación de amoníaco, pudiendo ser el amoníaco mismo.

Lo que se ha denominado intoxicación amoniacal (pero que según Zieve debería ser denominado más apropiadamente factor nitrogenado de intoxicación) es la forma más frecuente de coma inducido. Es producida bruscamente por hemorragias gastrointestinales, ingestión excesiva de proteínas, e ingestión de distintos generadores de amoníaco tales como el cloruro de amonio, el Diamox, etc. La susceptibilidad a la intoxicación amoniacal se halla en relación directa tanto con la severidad de la hepatopatía como con la magnitud de la derivación portogeneral, y la ocurrencia de síntomas dependerá de la carga de elementos productores de amo-

niaco elaborados por el intestino. Mientras mayor sea la carga menos severa requerirá ser la disfunción hepatocelular, y menos extensa tendrá que ser la desviación colateral porto-general para que aparezcan las manifestaciones cerebrales. Los pacientes con hepatopatía avanzada que presenten extensa derivación de sangre porta hacia los vasos generales son susceptibles de sufrir intoxicación amoniacal, que es fácilmente revertida al suprimir el agente nocivo. Tales casos responden mejor al tratamiento, y dan cuenta posiblemente de la mayoría de las remisiones espontáneas de coma hepático observadas en el pasado. Las proporciones variables de esos casos en distintas casuísticas publicadas responden de las proporciones variables de las remisiones observadas.

Previamente el desarrollo de intoxicación amoniacal aguda, el cerebro está siendo expuesto continuamente a la acción de sustancias cerebrotóxicas, y este estado fundamental de intoxicación amoniacal crónica juega indudablemente un rol en la susceptibilidad mayor del paciente a otros factores exógenos tales como los sedativos, déficits electrolíticos y desbalances ácido-básicos.

El argumento más fuerte contra el concepto de que el amoníaco per sé sea el intoxicante cerebral que produzca el coma hepático es la falta de gran correlación entre la concentración de amoníaco en la sangre y el estado mental del paciente. Una correlación significativa entre estas variables existe, pero hay muchas excepciones: se han observado pacientes en coma hepático profundo con amoníaco normal en la sangre y otros con elevados niveles de amoníaco en la sangre que no han presentado coma. Esto ha conducido a la hipótesis de que el contenido de amoníaco celular intracerebral puede ser el factor más importante y que el pH de la sangre

ejerce influencia sobre el pase de amoníaco al cerebro, habiéndose sugerido en efecto que a medida que se eleva el pH de la sangre, más amoníaco no-ionizado o libre será formado, el cual penetra en el cerebro más fácilmente, faltando todavía, sin embargo, evidencias que muestren correlación entre el estado mental y el contenido de amoníaco en el cerebro.

No se puede eludir la conclusión de que el metabolismo alterado del amoníaco cerebral se halla en cierto modo relacionado con el síndrome de coma hepático, aunque, sin embargo, puede que éste no sea primitivo o la única anormalidad, habiendo sugerido Walshe que una anormalidad asociada en el metabolismo cerebral de aminoácidos, especialmente el ácido glutámico, juega cierto papel. El ácido glutámico es singular en su combinación con el amoníaco y en su apoyo de la respiración cerebral, hallándose comprometido en la aminación por el cerebro donde él se combina con el NH_3 para formar glutamina, hallándose envuelto también en la desaminación en que el NH_3 es escindido para formar ácido alfa-ketoglutarico. En presencia de un exceso de NH_3 predomina la aminación del ketoglutarato para formar glutamato y del último para formar glutamina. El ketoglutarato se consume y puede estar en escasa provisión en el circuito de Krebs, acumulándose la glutamina en el cerebro y el líquido c.f.r. Hasta ahora la mejor correlación entre el estado mental en el precoma o coma hepático y cualquier anormalidad bioquímica es la reportada por Gilon y cols. (citado por Zieve) con la concentración de glutamina en el líquido c.f.r. El ácido glutámico ejerce también influencia sobre la permeabilidad cerebral para el potasio y puede jugar un papel en la toma de potasio por el cerebro en pre-

sencia de un déficit de captación de este ión. Excepto por estos esbozos de evidencia no se ha descrito hasta ahora ningún mecanismo consistente que comprenda el papel de estos aminoácidos y responda de todos los casos de coma hepático. Walshe y otros han podido revertir el curso del coma hepático inducido en casos seleccionados mediante el uso de grandes cantidades de glutamato por vía intravenosa.

La arginina es otro aminoácido que ha sido usado eficientemente en casos individuales de coma hepático, siendo su efecto presumiblemente el de combinar el NH_3 en el ciclo de Krebs-Henseleit para la urea que tiene lugar en el hígado. Significativamente solo la ausencia de arginina en la infusión intravenosa de una mezcla de aminoácidos conduce a toxicidad cerebral, aunque la posibilidad de que la arginina tenga efectos directos sobre el cerebro en el coma hepático no ha sido aparentemente estudiada.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La confusión del coma hepático con otros estados comatosos tales como la uremia, hipoglicemia y trauma es infrecuente puesto que la evolución anterior determina claramente el tipo de coma de que se trata. El alcohólico comatoso o precomatoso puede presentar un problema de diagnóstico, especialmente si tiene descompensación hepática coexistente. Las sicosis alcohólicas agudas no son una fuente de confusión, con la excepción del delirium tremens. El estado de actividad sicomotora aumentada en un paciente completamente consciente que se ve ansioso y temeroso, que habla rápidamente, que es agresivo y destructivo, que se alucina, que tiene un temblor fino y una gran fuerza muscular, caracteriza al paciente con delirium

tremens y lo diferencia del que tiene coma hepático.

Una fuente mayor de confusión son los pacientes con enfermedad hepática avanzada que caen en estado estuporoso como resultado de graves déficits de sodio o de potasio, que son rápidamente corregidos al reemplazar estos electrolitos. Distinto al caso típico de coma hepático, estos pacientes descansan usualmente tranquilos, en estupor sin hiperventilación. Puesto que los déficits de estos iones ocurren frecuentemente en pacientes que siguen la evolución hacia el coma hepático, y a menudo lo aceleran por ese camino, puede parecer artificial segregarse el grupo en que predominan los déficits electrolíticos. Sin embargo, en estos pacientes la enfermedad hepática no es en estos momentos probablemente un componente esencial que conduzca al estado estuporoso, y mucha confusión ha resultado de etiquetarlos como coma hepático.

TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento seguiremos los lineamientos establecidos por Leslie Zieve, quien propone que las medidas preventivas son de la mayor importancia puesto que la mayoría de los episodios de coma hepático son evitables, por lo que considera que la siguiente lista de precauciones conducirá al mínimo de posibilidades de coma provocado.

1.—Evitar todo sedante en pacientes gravemente descompensados en el curso de una hepatopatía, y si son absolutamente necesarios habrá que usarlos con circunspección.

2.—Evitar el uso de sustancias productoras de amoníaco tales como el cloruro de amonio, Diamox, clorotiazida y el exceso de proteínas cuando la tolerancia es limitada.

3.—Evitar paracentesis y diuresis vigorosas.

4.—Corregir la hipokaliemia y la hipomagnesiemia y persistir en la medicación puesto que el déficit celular en K y Mg es generalmente marcado.

5.—Tratar de modo intensivo el sangramiento gastro-intestinal.

6.—Cortar las infecciones en flor. Usar antibióticos profilácticamente en el período de precoma.

7.—Si se contempla intervención quirúrgica de algún paciente con hepatopatía usar los anestésicos, hipnóticos y narcóticos cautelosamente, minimizar el trauma y las pérdidas de sangre, evitar el shock y la hipoxia a todo costo, dando particular atención al balance electrolítico, minimizar el tiempo de la operación y evitar transfusiones masivas.

El paciente en estado de precoma hepático o de coma franco requiere cuidados meticulosos y atención a los detalles de la ingesta y de la excreta. Una tabulación secuencial de los datos clínicos, de laboratorio y terapéuticos es de tan gran valor como en el coma diabético. Atención particular y sostenida se le dará al estado de *hidratación* del paciente y a la corrección de los *déficits electrolíticos*, especialmente de potasio y de magnesio. La *glucosa parenteral* en grandes cantidades (300 a 500 gramos por día) es la fuente primaria de calorías, y es posible que tenga valor terapéutico específico, siendo un método conveniente de administración la utilización de un fino catéter introducido a través de una aguja en una vena del brazo hasta la vena cava. Las *proteínas* deberán ser suprimidas hasta que haya mejoría franca.

Un *antibiótico* de amplio espectro tal como la tetraciclina es recomendable para cumplir dos objetivos: 1) profilácticamente evitar la infección de los pul-

mones y del tractus urinario especialmente; y 2) esterilizar el tractus intestinal y reducir la producción de amoníaco. La neomicina oral ha sido usada para cumplimentar el segundo de estos propósitos, pero no ofrecerá protección general contra la infección. Najarian y cols. han encontrado que los *enemas de neomicina* son valiosos para controlar la producción de amoníaco. En su método se usa un enema de limpieza seguido de un enema a retener de solución de neomicina al 1% diariamente durante varios días. Ellos notaron mejoría clínica en pacientes con encefalopatía por derivación (shunt) que no fué observada después de los enemas de limpieza corrientes.

Esteroides.—Estos han sido considerados como de valor en la hepatitis aguda con necrosis, pero de poco valor en la cirrosis complicada con coma. Las evidencias más precoces de anormalidades neuro-siquiátricas en caso de hepatitis aguda constituyen una indicación para el tratamiento vigoroso con esteroides en grandes dosis. Una vez establecido el coma ya resulta demasiado tarde y el uso de estos medicamentos será generalmente ineficaz.

Los *aminoácidos*, el glutamato de sodio o de potasio y el hidrocloreto de arginina han demostrado ser valiosos coadyuvantes en el tratamiento si se dan de modo apropiado y a dosis suficientes. Los pacientes en coma provocado por un agente exógeno son más aptos para responder a este tipo de tratamiento que con los demás. Son necesarias grandes dosis, 50 a 150 gramos de glutamato o de arginina, como más apropiadas. La administración simultánea de glucosa y la corrección de los déficits de electrolitos (K y Mg especialmente) puede ser importante para la mejor acción de estos agentes. A fin de evitar el excesivo efecto alcalinizante del glutamato

de sodio y el efecto acidificante excesivo del hidrocloreto de arginina, se ha utilizado una combinación de los dos agentes, arginina-glutamato, la cual es preferible. En la propia experiencia de Zieve el cloruro de arginina y el glutamato de arginina son ambos casi igualmente eficaces en el coma hepático, pareciendo ser más efectivo el uso de los dos que el glutamato solo.

Un método satisfactorio es dar 50 grs. de glutamato de arginina en 1,000.000 ml. de una solución de glucosa al 10-15% en agua destilada intravenosamente por 6-8 horas, repitiéndolo varias veces si el paciente no responde o responde inadecuadamente. El potasio y el magnesio parenteral se dan simultáneamente si la eliminación de orina es buena, mientras los niveles séricos de estos iones permanezcan normales o bajos. El cloruro de potasio puede agregarse a una o varias de las soluciones de arginina-glutamato consecutivamente para administrar de 40 a 120 mEq. de K por día dependiendo de las necesidades. El sulfato de magnesio puede agregarse para dar 4 a 8 gramos del mismo por día dependiendo de los requerimientos. Una dosis total de 150 gr. de arginina-glutamato dados consecutivamente producirá generalmente una respuesta favorable si el paciente es capaz de responder. Una respuesta ocasional parcial se hará completa con una repetición de esta secuencia hasta que se hayan administrado unos 300 gr. de arginina-glutamato. Si el paciente no responde a esta dosis probablemente no lo hará con una dosis mayor, siendo importante darse cuenta de que hay usualmente un lapso apreciable de tiempo entre la institución del tratamiento y la restauración completa de la conciencia; sin embargo, otros signos clínicos tales como estertorosidad y regularidad de las respiraciones y la respuesta a estímulos do-

lorosos indican el progreso del paciente.

Los que reportan que estos agentes carecen de efecto en el coma hepático tienen por base el uso de pequeñas dosis o han ignorado los requerimientos simultáneos de glucosa y electrólitos. Desafortunadamente, los pacientes que necesitan esa medicación están gravemente enfermos y frecuentemente evolucionarán hacia la muerte a causa de alguna otra complicación coexistente o no remitente, siendo por tanto difícil establecer la efectividad terapéutica de algún medicamento bajo tales circunstancias.

RESUMEN

Presentamos un caso de un niño blanco de 5 años de edad que, ingresado por hepatitis infecciosa en nuestro servicio, hubo de desarrollar un proceso de coma hepático con desenlace fatal.

Con motivo de esta presentación hacemos una revisión del tema, poco estudiado con relación al niño basándonos principalmente en lo expuesto por Leslie Zieve en un trabajo de conjunto publicado en el Medical Clinics of North America según la referencia que damos más adelante.

SUMMARY

We present the case of a white boy aged 5 who having entered our service due to an infectious hepatitis, developed a hepatic coma process which resulted in death.

Due to this presentation we review the theme which is not often studied related to children, mainly basing ourselves on what was explained by Leslie Zieve in a group report published in the Medical Clinics of North America, as per the reference we give later.

RESUME

Nous présentons le cas d'un garçon blanc âgé 5 de ans qui, entré pour hépatite infectieuse à notre service, a développé un processus de coma hépatique au dénouement fatal.

À l'occasion de cette présentation nous faisons une révision du thème, peu étudié en relation à l'enfant, nous basant principalement sur ce qui a été exposé par Leslie Zieve dans un travail conjoint publié dans le Medical Clinics of North America selon la référence que nous donnons plus tard.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Zieve, Leslie: Hepatic coma; The Medical Clinics of North America. 46: 507-519, 1962.
- 2.—Eichenholz, A. et al.: Primary Hypocapnia—A cause of metabolic acidosis. Clin. Res. 8: 287, 1960.
- 3.—Citado por Zieve.
- 4.—Parnas, J.K. and Klisiecki, A.: (citado por Zieve): Über den Ammoniakkbildung im Blute. VI. Bioch. Ztschr. 173: 224, 1926.
- 5.—Kirk, E.: Amino Acid and Ammonia Metabolism in Liver Disease. Acta med. scandinav. 89: Supp. 77, 1936.