

INSUFICIENCIA HEPATICA. ALGUNOS ASPECTOS DE INTERES CLINICO¹

I

INTRODUCCION

DR. LUIS LANDA²

EL SÍNDROME de insuficiencia hepática es la manifestación clínica más común de la mayor parte de las enfermedades del hígado. Los principales síntomas son ictericia, trastornos de la tendencia hemorrágica, síntomas neurológicos, retención de líquidos en forma de ascitis y edemas y síntomas generales, como astenia, hiporexia y ataque al estado general. El diagnóstico de laboratorio se hace por el conjunto de pruebas de funcionamiento hepático, que incluyen habitualmente la determinación de algunas enzimas en el suero sanguíneo; además, desde el punto de vista histológico, la biopsia del hígado ha servido para dar alguna información sobre la actividad del paciente.

Se discutirán en este trabajo ciertos aspectos de la insuficiencia hepática, empezando por las alteraciones de las enzimas, tanto en el suero, como en la

biopsia del hígado desde el punto de vista bioquímico e histoquímico, y la utilidad que pueden tener estas determinaciones en el diagnóstico diferencial de las distintas causas de la insuficiencia hepática. En seguida se describirán las alteraciones de la coagulación en la insuficiencia hepática, principalmente en lo que respecta a la deficiencia de los factores plasmáticos de la coagulación, a las alteraciones en el número y función de las plaquetas, a las alteraciones vasculares, al aumento de la actividad fibrinolítica y a los estados de hipercoagulabilidad; así como hará también la revisión de las pruebas de laboratorio que son más útiles, en el diagnóstico de estas distintas alteraciones y la manera de corregirlas.

Se describirán también las alteraciones neurológicas en la insuficiencia hepática, analizando el cuadro clínico, las alteraciones bioquímicas y los cambios electroencefalográficos; así como los recursos terapéuticos con los que se cuenta para tratar de corregirlos.

Finalmente se hará mención de la

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 26 de julio de 1967.

² Académico numerario, Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

retención de líquidos y electrolitos, manifestada por ascitis y edemas, tanto en lo referente a los mecanismos de su producción, como al estado actual de la terapéutica de estas manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática.

II

ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA¹

DR. LUIS LANDA,^{2, 3} Q.F.B. EVANGELINA LEE,³ Q.F.B. OLIVIA PALACIOS,³
DR. MIGUEL GUERRERO³ Y DR. BERNARDO SEPÚLVEDA^{2, 3}

Se revisa la utilidad de la determinación de la actividad de algunas enzimas en el suero, en el homogenado de la biopsia del hígado y en el estudio histoquímico del tejido hepático, en algunos padecimientos del hígado que cursan con insuficiencia funcional del mismo.

Estos estudios han permitido aumentar el número de procedimientos de laboratorio que son útiles en el diagnóstico diferencial de los padecimientos hepatobiliares y profundizar en el metabolismo intracelular del hígado. (GAC. MÉX. 98: 180, 1968).

LAS ALTERACIONES de la actividad de algunas enzimas en la insuficiencia del hígado, ha permitido aumentar el número de procedimientos de laboratorio que son útiles en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepatobiliares, así como profundizar el estudio del metabolismo intracelular. Los cambios de la actividad enzimática se pueden presentar tanto en el suero sanguíneo, como en el tejido hepático mismo, y el número de enzimas que se

alteran es tan grande, que ha sido necesario seleccionar aquellas que son más útiles en el diagnóstico diferencial de las ictericias, y en el daño hepatocelular, porque tienen mayor sensibilidad, y especificidad y porque la técnica de su determinación es más sencilla y económica.

La actividad de las enzimas en el suero puede mostrar: 1o. Disminución, 2o. Actividad normal, 3o. Aumento de la actividad enzimática.

Las alteraciones de las enzimas en el suero en la hepatitis aguda tiene interés tanto desde el punto de vista de diagnóstico como pronóstico (Tabla 1).

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 26 de julio de 1967.

² Académico numerario.

³ Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social

TABLA 1
ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS EN EL SUERO
HEPATITIS AGUDA

Disminuyen	Normales	Aumentan		
		Período prodrómico	Período ictérico	Hepatitis prolongada
Amilasa Pseudo- colinesterasa Beta- glucuronidasa*	Aliesterasa	Transaminasa glutámico- pirúvica	Transaminasa glutámico- pirúvica	Deshidrogenasa glutámico- pirúvica
	Desoxiribo- nucleasa	Transaminasa glutámico- oxaloacética	Transaminasa glutámico- oxaloacética	Transaminasa glutámico- oxaloacética
		Fosfohexosa isomerasa	Fosfohexosa isomerasa	Deshidrogenasa láctica
		Sorbitol deshidrogenasa	Sorbitol deshidrogenasa	Sorbitol deshidrogenasa
		Deshidrogenasa isocítrica	Deshidrogenasa isocítrica	Beta- glucuronidasa
			Beta- glucuronidasa	Fructosa-1- fosfoaldolasa
			Guanasa	
			Arginasa	
			Aldolasa	
			Fructosa-1- fosfoaldolasa	
			Ornitino- trascarbamilasa	Ornitino- trascarbamilasa
			Deshidrogenasa glutámica*	
			Deshidrogenasa málica*	
			Fosfoglucomu- tasa	
			Enolasa	
			Deshidrogenasa alcohólica	

* Coma hepático

Las enzimas que disminuyen son la amilasa, la pseudocolinesterasa y la beta-glucuronidasa, ésta en los casos de insuficiencia hepática grave. No se alteran la aliesterasa ni la desoxirribonucleasa. Dentro del grupo de enzimas que aumentan su actividad, son de interés aquellas que se alteran desde el período prodrómico, antes de que el paciente se ponga icterico y por lo tanto ayudan en el diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda con otros padecimientos

de etiología infecciosa; estas enzimas son además de las transaminasas, la fosfo-hexosaisomerasa, la sorbitol-deshidrogenasa y la deshidrogenasa isocítrica. En el período icterico hay una gran cantidad de enzimas que se encuentran aumentadas en el suero, como podemos ver en esta figura, en donde se demuestra además, que la deshidrogenasa glutámica y la málica aumentan en el coma hepático. Es de interés también el hecho de que la actividad de algu-

TABLA 2
ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS EN EL SUERO
CIRROSIS

<i>Disminuyen</i>	<i>Normales</i>	<i>Aumentan</i>
	Deshidrogenasa isocítrica	Glucuronidasa
Amilasa	Deshidrogenasa láctica	Ornitino transcarbamilasa
Pseudocolinesterasa	Desoxiribonucleasa	Deshidrogenasa glutámica*
Aliesterasa	Transaminasa glutámico-pirúvica	Fosfoglucomutasa
Aldolasa	Transaminasa glutámico-oxaloacética	Glucosa-6-fosfatasa
Beta-glucuronidasa*	Fosfatasa alcalina	Colesterol esterasa
	Fructosa-1-fosfaldolasa	Glutation reductasa

* Coma hepático

nas enzimas continúa elevada en las hepatitis prolongadas.

En la insuficiencia hepática crónica, representada por la cirrosis del hígado (Tabla 2), las enzimas del suero se alteran en grado mucho menor que en la hepatitis aguda; algunas disminuyen, la mayor parte se conservan normales y otras aumentan ligeramente su actividad; es de hacer notar que en la cirrosis con insuficiencia hepática grave y coma hepático, también la deshidrogenasa glutámica se encuentra elevada.

Las enzimas que se alteran en la colestasis, son principalmente la fosfatasa alcalina, la leucino-aminopeptidasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; la primera se encuentra sobre todo en la fracción de microsomas de la célula, la segunda en el sobrenadante y la última tanto en la fracción de microsomas como en el sobrenadante.

La alteración de las enzimas en el suero en los distintos padecimientos hepatobiliares, ha permitido establecer cinco patrones, de los cuales el primero se presenta en la obstrucción biliar benigna o en la colestasis intrahepática, y en el cual la fosfatasa alcalina se encuentra mayor de 12 unidades, la transaminasa pirúvica menor de 400, la deshidrogenasa isocítrica menor de 500 y la deshidrogenasa láctica menor de 600.

El patrón número dos se presenta en la obstrucción biliar maligna y en él la fosfatasa alcalina es mayor de 20 unidades, la deshidrogenasa láctica mayor de 600, la transaminasa pirúvica menor de 400 y la deshidrogenasa isocítrica menor de 500, excepto en los casos en que hay metástasis hepáticas en los que esta última asciende.

El patrón número tres se presenta

TABLA 3
 ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS EN LA BIOPSIA DEL HIGADO
 HEPATITIS AGUDA

Enzimas	Normales U. I.	Hepatitis U. I.
Arginasa	.226 ± .035	.026
3.5.3.1 L-arginasa ureohidrolasa		
Transaminasa glutámico-pirúvica	.273 ± .03	.067
2.6.1.2. L-alanina-alfa cetoglutarato aminotransferasa		
Deshidrogenasa glutámica	900 ± 150 × 10 ⁻⁵	25 × 10 ⁻⁵
1.4.4.2. L-glutamato NADP oxidoreductasa		
Deshidrogenasa isocítrica	.017 ± .002	.005
1.1.1.4.2 L-isocitrato NADP oxidoreductasa		
Fosfatasa alcalina	815 ± 27 × 10 ⁻⁵	1900 × 10 ⁻⁵
3.1.3.1 monoéster ortofosfato fosfohidrolasa		

en la hepatitis aguda viral o tóxica y en la cirrosis postnecrótica activa y en él la transaminasa pirúvica es mayor de 400 unidades, la deshidrogenasa isocítrica mayor de 500, la láctica mayor de 600 y la fosfatasa alcalina menor de 12 unidades.

En el patrón número cuatro, en la obstrucción biliar con lesión hepática secundaria, la transaminasa pirúvica es mayor de 400 unidades, la deshidrogenasa isocítrica mayor de 500, la deshidrogenasa láctica mayor de 600 y la fosfatasa alcalina mayor de 12.

En el patrón número cinco, en el carcinoma primario o secundario del hígado, la fosfatasa alcalina es mayor de 12 unidades, la deshidrogenasa láctica mayor de 600, la deshidrogenasa isocítrica mayor de 500 y la transaminasa pirúvica menor de 400 unidades.

Las alteraciones de las enzimas en la biopsia del hígado pueden ser estudia-

das tanto desde el punto de vista bioquímico, como histoquímico.

La localización intracelular de las enzimas en la célula hepática normal es la siguiente: la fosfatasa alcalina se localiza principalmente al borde sinusoidal del hepatocito. La glucosa-6-fosfatasa al retículo endoplásmico liso, la fosfatasa ácida a los lisosomas, la adenosintrifosfatasa al borde canalicular, la esterasa inespecífica al retículo granular y las deshidrogenasas y diaforasas a las mitocondrias.

En nuestro servicio se han determinado algunas enzimas en la biopsia por punción y así podemos ver que en la hepatitis aguda (Tabla 3), la arginasa, la transaminasa glutámico-pirúvica, la deshidrogenasa glutámica y la deshidrogenasa isocítrica se encuentran disminuidas; en cambio la fosfatasa alcalina aumenta.

En la cirrosis del hígado (Tabla 4),

TABLA 4

ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS EN LA BIOPSIA DEL HIGADO CIRROSIS

Enzimas	Normales U. I.	Cirrosis U. I.
Arginasa	.226 ± .035	.147
3.5.3.1 L-arginasa ureohidrolasa		
Transaminasa glutámico-pirúvica	.273 ± .03	.110
2.6.1.2 L-alanina-alfa cetoglutarato aminotransferasa		
Deshidrogenasa alcohólica	228 ± 44 × 10 ⁻⁵	52 × 10 ⁻⁵
1.1.1.2 Alcohol-NADP oxidoreductasa		
Deshidrogenasa glutámica	900 ± 150 × 10 ⁻⁵	297 × 10 ⁻⁵
1.4.4.2. L-glutamato NADP oxidoreductasa		
Deshidrogenasa isocítica	.017 ± .002	.014
1.1.1.4.2 L-isocitrato NADP oxidoreductasa		
Fosfatasa alcalina	815 ± 27 × 10 ⁻⁵	1575 × 10 ⁻⁵
3.1.3.1 monoéster ortofosfato fosfohidrolasa		

se encuentran disminuidas la arginasa, la transaminasa glutámico-pirúvica, la deshidrogenasa alcohólica y la glutámica; en cambio la deshidrogenasa isocítica se encuentra normal y la fosfatasa alcalina se encuentra aumentada. En lo que se refiere al estudio histológico de la biopsia, es posible demostrar la presencia de elementos anormales, disminución de la actividad

enzimática, actividad normal, aumento de la misma, cambio de aspecto del sitio original, o cambio de sitio de la actividad de la enzima.

En la figura 1 se observa la presencia de grasa en la célula hepática por el método del rojo oleoso así como la localización intracelular de la misma. Como ejemplo de disminución de la actividad enzimática, está la fosfatasa

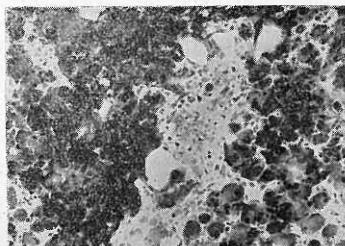


FIGURA 1

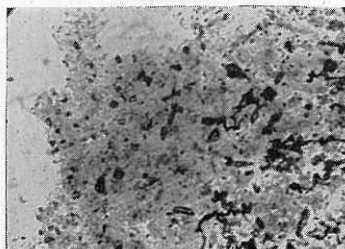


FIGURA 2

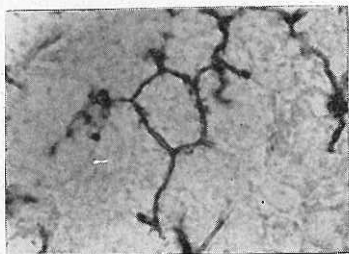


FIGURA 3

alcalina, la cual tiene baja actividad en la hepatitis y en la colestasis; en cambio la fosfatasa ácida aumenta en la colestasis.

En la figura 2, se ve cambio de aspecto de la adenosintrifosfatasa en un caso de absceso hepático amibiano, y en la figura 3 el aspecto normal de los canaliculos biliares. En la figura 4 se observa el cambio de aspecto de la adenosintrifosfatasa en la hepatitis aguda, sin que la actividad enzimática haya cambiado de localización.

En la figura 5 se da un ejemplo de cambio de sitio de actividad de la adenosintrifosfatasa, que de lo normal en los canaliculos biliares, se han desplazado

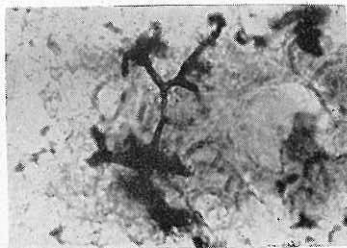


FIGURA 4

hacia los sinusoides, lo que es característico de la colestasis intrahepática.

El estudio histoquímico de las biopsias también sirve para apreciar la evolución de las hepatopatías; por ejemplo, la adenosintrifosfatasa en la cirrosis postnecrótica, con evolución desfavorable, cambia de los canaliculos biliares hacia una localización más difusa en el citoplasma; y en la cirrosis postnecrótica con evaluación favorable, la deshidrogenasa glutámica, que inicialmente se encuentra muy disminuida, en el curso de la mejoría llega a tener un aspecto normal.

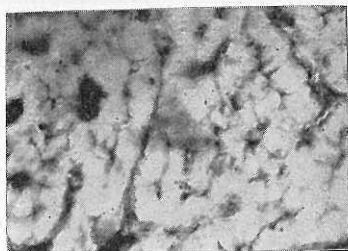


FIGURA 5

La combinación de estos distintos procedimientos, permite dividir las alteraciones de las enzimas en cuatro grupos:

- a) Baja de la actividad enzimática en el suero, por disminución de la síntesis en el hígado, en cuyo caso también se encuentran disminuidas en la biopsia.
- b) Aumento de la actividad en el suero, por obstrucción de las vías biliares extrahepáticas o intrahepáticas, por reflujo, en cuyo caso pueden permanecer algunas de ellas normales en

el tejido hepático mismo y otras sufren algunas alteraciones bastante características.

c) Aumento de la actividad en el suero por aumento en la producción (en cuyo caso se encuentra aumento en el homogenado de la biopsia y también por histoquímica); o por aumento de la permeabilidad celular, o por daño celular.

d) Aumento de la actividad en el suero, por la presencia de masas ocupativas en el parénquima hepático, en cuyo caso en las zonas de hígado sano, la actividad enzimática es normal.

En esta forma, la determinación de la actividad de las enzimas en el suero y en la biopsia del hígado, debe considerarse como un valioso auxiliar en la identificación de algunas enfermedades del hígado y de las vías biliares.

SUMMARY

A review of the following studies in certain liver diseases complicated with hepatic failure is made: a) measurement of enzymatic activity in homogenates of liver, and b) histochemical study of liver tissue. These studies have widened the laboratory tests that are useful for the diagnosis of hepatic disease and have furthered our knowledge of intracellular metabolism of the liver.

REFERENCIAS

1. Molander, D.W., Wroblewski, F. y La Due, U.S.: *Serum glutamic-oxalacetic transaminase as an index of hepatocellular integrity*. J. Lab. Clin. Med. 46: 831, 1955.
2. Sterkel, R.L., Spencer, A., Wolpon, S. K. Jr., y Ashman, H. G.: *Serum isocitric dehydrogenase activity with special reference to liver disease*. J. Lab. Clin. Med. 52: 176, 1958.
3. Wachstein, M.: *Enzymatic histochemistry of the liver*. Gastroenterology 37: 689, 1959.
4. Novikoff, A.B. y Essner, E.: *The liver cell. Some new approaches to study*. Amer. J. Med. 29: 102, 1960.
5. White, L. P.: *Advances in the diagnostic use of enzymes in health and diseases*. Springfield. Thomas, 1960.
6. Guerrero, M., Landa, L. y Sepúlveda, B.: *Estudio histoquímico de algunas enzimas del hepatocito*. Rev. Med. del I.M.S.S. Supl. 2 8: 71, 1964.
7. Landa, L., Guerrero, M., Sepúlveda, B., y Lee, E.: *Conceptos generales sobre las enzimas del hígado*. Rev. Méd. del I.M.S. Supl. 2 8: 107, 1964.
8. Landa, L., Lee, E., Guerrero, M., y Sepúlveda, B.: *Conceptos generales sobre las enzimas del hígado*. Sem. Méd. Argentina, 126: 185, 1965.
9. Lee, E., Bautista, J., Landa, L., y Sepúlveda, B.: *Las enzimas en los padecimientos del hígado. II Las isoenzimas de la fosfatasa alcalina*. Rev. Gastroenterol. Méx. 31: 247, 1966.
10. Sepúlveda B., Landa, L., y Lee, E.: *Las enzimas del suero en los padecimientos hepatobiliares*. Presentado en la 8a. Asamblea Médica de Occidente, Guadalajara, Jal. XI, 1965.
11. Landa, L., Lee, E., Guerrero, M., y Sepúlveda, B.: *Alteraciones de las enzimas en los padecimientos del hígado*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 857, 1967.

III

ALTERACIONES DE LA COAGULACION DE LA SANGRE
EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA¹DRES. JESÚS VILLALOBOS,^{2, 3} JAVIER PIZZUTO⁴ Y RUBÉN LISKER^{2,3}

El estudio de la coagulación en los enfermos con insuficiencia hepática es complejo, por el gran número de anormalidades que pueden presentarse. Para obtener una información completa se requiere de un grupo de pruebas para valorar adecuadamente las alteraciones presentes. Las pruebas más útiles son 1. tiempo de sangrado; 2. cuenta de plaquetas; 3. adhesividad de las plaquetas; 4. generación de tromboplastina; 5. consumo de protrombina; 6. tiempo parcial de tromboplastina; 7. tiempo de protrombina; 8. tiempo de trombina; 9. dosificación de fibrinógeno; 10. fibrinolisis (lisis del coágulo de la sangre total, del plasma diluido recalcificado y de la euglobulina). En los enfermos que van a ser operados se recomienda hacer una prueba terapéutica antes de la intervención; es decir, comprobar si las deficiencias se corrigieron in vivo. Se ha venido estudiando la posibilidad de demostrar con anticipación si los enfermos con insuficiencia hepática pueden sangrar en forma anormal durante una intervención quirúrgica por el desarrollo de fibrinolisis anormal. Si esto se comprueba representará un gran avance en el estudio de estos pacientes, pues permitirá conocer con anticipación el riesgo de la hemorragia que es la causa más frecuente de muerte en los enfermos con insuficiencia hepática. (GAC. MÉD. MÉX. 98: 187, 1968.)

EN EL ENFERMO hepático crónico se presentan múltiples alteraciones hematológicas que pueden ser atribuidas a la lesión del hígado o a alteraciones consecutivas a la enfermedad así como

a factores causales o concomitantes a la misma.

Es así como se encuentra anemia en grado variable en el cirrótico, que puede ser debida a la cirrosis, a hiperesplenismo,¹ a desnutrición o a sangrado.

Puede haber alteraciones en los glóbulos blancos y en las plaquetas debidas a hiperesplenismo, a probables factores inmunológicos o infecciones sobreañadidas.

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 26 de julio de 1967.

² Académico numerario.

³ Instituto Nacional de la Nutrición.

⁴ Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sería muy extenso tratar de abarcar y analizar todos estos aspectos. Es por esto que en esta ocasión se abordarán solamente los concernientes a la hemostasis en relación con la insuficiencia hepática crónica.

El hígado interviene de una manera activa en el mecanismo de la coagulación de la sangre; es de esperarse por lo tanto que en los casos de insuficiencia acentuada haya alteraciones que deben tomarse en cuenta, sobre todo en aquellos casos en los que se requiere practicar intervenciones quirúrgicas de cualquier naturaleza, o cuando se presentan sangrados por otras causas.

Conviene recordar brevemente cuáles son los factores que se considera actualmente intervienen en la coagulación de la sangre (Tabla 1). De estos 13

TABLA 1
FACTORES DE LA COAGULACION

I.	Fibrinógeno
II.	Protrombina
III.	Tromboplastina tisular
IV.	Iones de calcio
V.	Factor labil
VII.	Factor estable
VIII.	Globulina antihemofílica
IX.	Factor Christmas (CPT)
X.	Factor Stuart
XI.	APT (antecedente plasmático tromboplastínico)
XII.	Factor Hageman
XIII.	Factor estabilizador de fibrina

factores, 6 se sintetizan en el hígado y son el factor I o fibrinógeno, el factor II o protrombina, el factor V llamado también factor lábil o proacelerina, el factor VII o factor estable o proconvertina, el factor IX llamado factor Christmas y el factor X o Prower Stuart. El

fibrinógeno y la proacelerina o sean los factores I y V no se forman exclusivamente en el hígado sino que también se forman en el sistema retículo endotelial.² Participa también el hígado en forma importante en la síntesis y en la destrucción de algunas sustancias del sistema fibrinolítico así como en la de algunos inhibidores de los activadores tromboplásticos.^{3, 4} En la Tabla 2 se

TABLA 2
ALTERACIONES DE LA COAGULACION EN LA INSUFICIENCIA HEPATICA

1. Deficiencia en factores plasmáticos
2. Alteraciones en el número y en función plaquetaria
3. Alteración vascular
4. Aumento en la actividad fibrinolítica
5. Desarrollo de un "estado de hipercoagulabilidad".

señalan las alteraciones hemostáticas que se presentan en las hepatopatías crónicas.

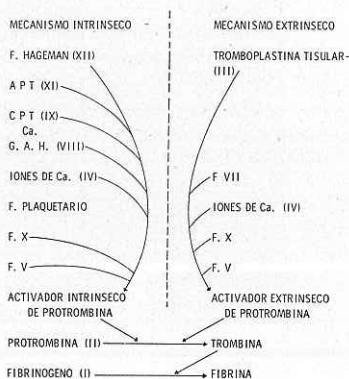
Brevemente se analizará cada una de estas alteraciones.

1. Deficiencia de los factores plasmáticos de la coagulación

El mecanismo normal de la coagulación de la sangre se expresa en la figura 1. De hecho la coagulación es una reacción en la cual se van activando los diferentes factores hasta llegar a la formación del coágulo constituido fundamentalmente por fibrina.

Los factores que se producen en el hígado intervienen a lo largo del proceso normal de la coagulación como puede verse en la figura 2. Se consi-

ESQUEMA DE LA COAGULACION



SALZMAN E. W. & BRITTEN A. HEMORRHAGE AND THROMBOSIS. LITTLE B. & CAMP BOSTON 1965 - PAG. 7

FIGURA 1

deran tres fases en la coagulación sanguínea; en la primera actúan los factores V, IX y X. En la segunda los factores II, V, VII y X y en la tercera el fibrinógeno. Frecuentemente, en los casos de insuficiencia hepática hay deficiencia de los factores II, V y VII o sea en la protrombina, proacelerina y proconvertina;² en cambio el fibrinógeno sólo se altera en los casos de insuficiencia hepática grave.²

Solamente con la ayuda del laboratorio se puede establecer el diagnóstico de estas deficiencias ya que puede no haber sangrado espontáneo y éste puede presentarse a consecuencia de pequeños traumatismos y sobre todo durante las intervenciones quirúrgicas.⁵

Puesto que dichas deficiencias son múltiples se requiere una serie de

pruebas para obtener información adecuada. Hay tres pruebas para estudiar las tres fases en forma global: el tiempo de coagulación del plasma, el tiempo de recalcificación del plasma y el tiempo parcial de la tromboplastina. Las dos primeras no deben usarse por inexactas y poco sensibles² pues se sabe que tanto el tiempo de coagulación como el del plasma recalcificado requieren de graves deficiencias para dar resultados anormales⁶ y por lo tanto, pueden dar un falso concepto de normalidad con consecuencias graves. En cambio con el tiempo parcial de tromboplastina, que tiene gran sensibilidad, se pueden valorar las tres fases de la coagulación; sin embargo, no revela anomalías en las plaquetas, ni deficiencia de la proconvertina o factor VII, por lo que debe de acompañarse

PARTICIPACION DE LOS FACTORES PLASMATICOS SINTETIZADOS EN EL HIGADO EN LAS FASES DE LA COAGULACION Y LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS INVOLUCRADAS.

FACTOR	FASE	PRUEBAS DIAGNOSTICAS
PARA CADA FASE:		
Christmas IX Prower - Stuart X Pro-acelerina V Proconvertina VII Protrombina II	PRIMERA	a) Generación de tromboplastina b) Consumo de protrombina
	SEGUNDA	a) Tiempo de protrombina
Fibrinógeno I	TERCERA	a) Dosificación de fibrinógeno b) Tiempo de trombina
PARA LAS TRES FASES:		
X	a) Tiempo de Coagulación	
X	b) Tiempo de recalcificación del plasma	
✓	c) Tiempo parcial de la tromboplastina (excepto VII y plaquetas)	

FIGURA 2

sistemáticamente de una determinación del tiempo de protrombina y de cuenta de plaquetas.

Cuando es necesario precisar los factores anormales deben hacerse las pruebas que son específicas para cada una de las fases, es decir, la generación de tromboplastina para la primera fase, el tiempo de protrombina (para la segunda) y el tiempo de trombina así como la dosificación de fibrinógeno para la tercera. Para que sea completo el estudio de la tercera fase siempre debe asociarse a la dosificación del fibrinógeno el tiempo de trombina pues revela anormalidades en el fibrinógeno y sirve para valorar la polimerización correcta de la fibrina que frecuentemente se encuentra alterada en situaciones patológicas tales como la fibrinólisis anormal.^{7 a 10}

En relación con el tratamiento de estas deficiencias lo más recomendable es el uso de sangre fresca, pues así se cubren todas las deficiencias observada en estos pacientes. Se recomienda que la sangre se obtenga en bolsa de plástico para mejor conservación de las plaquetas ya que su deficiencia es una de las causas más frecuentes de fenómenos hemorrágicos en los cirróticos.¹⁰

Conviene hacer énfasis que la vitamina K no es útil en el enfermo con insuficiencia hepática.¹²

2. *Alteraciones en el número y función de las plaquetas*

Es frecuente que en los enfermos con insuficiencia hepática haya anormalidades a este respecto.^{11, 13, 14} Se sabe que el hipersplenismo puede intervenir en

la plaquetopenia así como ciertos fenómenos inmunológicos.

El diagnóstico de estas alteraciones se hace practicando la cuenta de plaquetas y estudiando la función plaquetaria. Como ésta es múltiple se requieren varias pruebas tales como: *a)* tiempo de sangrado, *b)* consumo de protrombina, *c)* retracción del coágulo, *d)* adhesividad de las plaquetas in vivo e in vitro, *e)* aglutinación y capacidad para liberar adenosina difosfato.

La trombocitopenia y las alteraciones plaquetarias se tratan con transfusión de sangre fresca obtenida en bolsa de plástico para evitar la ruptura de las plaquetas y actualmente se utiliza la transfusión de concentrado de plaquetas que es bastante útil.

3. *Alteraciones vasculares*

En el enfermo con insuficiencia hepática hay alteraciones vasculares, una de cuyas manifestaciones es la aparición de telangectasias y arborizaciones capilares. Las lesiones se deben en parte a un defecto en la estructura de la pared vascular a nivel de su capa muscular que predispone a sangrado tanto por aumento en la permeabilidad vascular como por defecto en la capacidad contráctil de los vasos.

Estas alteraciones se diagnostican clínicamente y se confirman por medio de tiempo de sangrado prolongado así como por la prueba del torniquete positivo que en ausencia de plaquetopenia sugieren alteración vascular.

No hay tratamiento propiamente para estas alteraciones ya que dependen de la insuficiencia hepática. Se han

recomendado los corticosteroides, considerando que al disminuir el depósito de tejido conjuntivo¹⁵ y al aumentar la producción de hialuronidasa¹⁶ puede aumentar la sensibilidad vascular a las sustancias vasomotoras mejorando la permeabilidad vascular.^{16, 17} Sin embargo, se conocen los peligros que implica la administración de corticosteroides en el enfermo cirrótico, alterando el moco gástrico y favoreciendo el sangrado que puede ser fatal.

4. *Aumento en la actividad fibrinolítica*

La alteración de este mecanismo^{4, 18, 19, 20, 21} cuya principal función es la de mantener en equilibrio la formación intravascular de fibrina evitando la formación de trombosis, se debe al mal funcionamiento del mecanismo inhibidor de la fibrinólisis, que se supone depende del funcionamiento hepático adecuado.^{3, 4} Esta alteración da lugar a destrucción prematura del coágulo hemostático y a la aparición de sangrado.

Las causas más comunes que pueden liberar activadores de la fibrinólisis son: el ejercicio físico,^{20, 22} los estados de *stress* como las intervenciones quirúrgicas;²³ lo originan también algunos anestésicos como el cloroformo²⁰ y algunos medicamentos como la adrenalina²³ y el ácido nicotínico.²⁴ No se ha comprobado hasta la fecha si la fibrinólisis anormal está en proporción directa con el grado de insuficiencia hepática^{23 a 25} pero es de suponerse que así sea.

Las pruebas más útiles y accesibles

a cualquier laboratorio para diagnosticar fibrinólisis anormal son: *a)* lisis del coágulo de la sangre total, *b)* lisis del coágulo del plasma diluido y luego recalcificado, *c)* lisis del coágulo de la euglobulina, *d)* tiempo de trombina y *e)* dosificación de fibrinógeno.

Siempre debe agregarse a las pruebas mencionadas una cuenta de plaquetas y si el tiempo de trombina resulta muy prolongado, debe repetirse mezclando plasma del enfermo con plasma normal para ver si se corrige dicha prueba, ya que, como se menciona más adelante, el síndrome de coagulación intravascular suele producir fibrinólisis compensatoria secundaria²⁶ que en ocasiones hace muy difícil el diagnóstico diferencial. En la fibrinólisis secundaria a hipercoagulabilidad hay trombocitopenia acentuada por el consumo exagerado de plaquetas,⁹ y hay corrección total del tiempo de trombina cuando se usan las mezclas con plasma normal;^{7, 9} cosa que no sucede en la fibrinólisis primaria ya que los productos de lisis interfieren "a manera de anticoagulantes", en la integración del coágulo normal.^{5, 7, 9, 10}

Como tratamiento de la fibrinólisis anormal en los enfermos con insuficiencia hepática se han utilizado los corticosteroides aunque su utilidad es muy dudosa.^{23, 27} Recientemente se ha difundido el uso del ácido epsilon amino-caproico, que es un antifibrinolítico poderoso y específico del sistema plasminógeno-plasmina^{28, 29} que parece tener franca aplicación en los pacientes con insuficiencia hepática, aunque se requiere mayor experiencia para precisar con exactitud su utilidad.

5. Estado de hipercoagulabilidad

Este síndrome^{26, 30, 31, 32} es muy raro, sin embargo, se ha descrito en algunos enfermos con insuficiencia hepática.^{4, 6, 27, 33} Las deficiencias plaquetarias y plasmáticas ya mencionadas hacen difícil su aparición; sin embargo la función del hígado en la inhibición de algunos de los factores tromboplásticos⁴ activadores anormales de la coagulación intravascular es muy importante, pues su alteración puede originar mayor tendencia a la hipercoagulabilidad con aparición de trombosis y hemorragias^{6, 27, 33, 34} Es difícil el diagnóstico de este síndrome ya que no hay una prueba suficientemente útil para aclararlo aunque se ha mencionado la tolerancia a la heparina y la generación de trombina como las más útiles. Sin embargo se requiere más experiencia con dichas pruebas.

El tratamiento de este estado consiste fundamentalmente en el uso cuidadoso de la heparina,^{6, 8, 26, 33, 35} en ocasiones asociada a fibrinolíticos⁹ con control riguroso tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio.

SUMMARY

The study of coagulation in patients with hepatic insufficiency is difficult because of the great amount of abnormalities that can be found. In order to obtain complete information it is necessary to use many tests that will evaluate the alterations present in this type of patient. The most useful tests are: 1) Bleeding, time; 2) Platelet count; 3) Platelet adhesiveness; 4)

Thromboplastine generation; 5) Prothrombine consumption; 6) Partial thromboplastine time; 7) Prothrombine time; 8) Fibrinogen 9) Thrombine time; 10) Fibrinolysis.

In patients that are to be submitted to surgery, a therapeutic test is recommended before surgery, in order to see if the deficiencies were corrected "in vivo". The possibility of demonstrating beforehand if patients with hepatic insufficiency will show abnormal bleeding because of adnormal fibrinolysis is being thoroughly studied. If in the near future this fact can be determined, it will be of great help for the treatment of this group of patients because it will be possible to anticipate haemorrhage which in itself the most frequent cause of death in all patients with hepatic insufficiency.

REFERENCIAS

1. Báez Villaseñor, J.: *Hematología clínica*, México, Ediciones Hospital de Enfermedades de la Nutrición, 1961, p. 285.
2. Kupfer, H. G., Gee, W., Ewald, T. A. y Turner, M. E.: *Statistical correlation of liver function tests with coagulation factor deficiencies in Laennec's cirrhosis*, *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 10: 317, 1964.
3. Fletcher, A. P., Biederman, O., Moore, D., Alkjaersing, N. y Sherry, S.: *Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences*, *J. Clin. Invest.* 43: 681, 1964.
4. Von Kaulla, N. K.: *Liver in regulation of fibrinolytic activity*, *Lancet* 1: 1964.
5. Lisker, R., y Barbabosa, E.: *Generación de la tromboplastina como prueba preoperatoria en enfermos con padecimientos hepáticos*, *Rev. Invest. Clin.* 13: 507, 1961.
6. Bergstrom, K., Blomback, B. y Kleen, F.: *Studies on the plasma fibrinolytic activity in a case of liver cirrhosis*, *Acta Med. Scand.* 168: 291, 1960.

7. Alkjaersing, N., Fletcher, A. P. y Sherry, S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic ("fibrinolytic") states. II. The significance, mechanism and consequences of defective fibrin polymerization. *J. Clin. Invest.* 41: 917, 1962.
8. Baker, W. G., Bang, N. U., Nachman, R. L., Raafat, F. y Horowitz, H. I.: Hypofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated with heparin. *Ann. Int. Med.* 61: 116, 1964.
9. Fletcher, A. P., Alkjaersing, N. y Sherry, S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic ("fibrinolytic") states. I. The significance of fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen breakdown products. *J. Clin. Invest.* 41: 896, 1962.
10. Godal, H. C. y Hello, I.: The influence of fibrinogenolytic and fibrinolytic split products on the last stage of coagulation. *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.* 15: 327, 1963.
11. Finkbinder, R. B., Mc Govern, J. J., Goldstein, R. y Bunker, J. P.: Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery. *Amer. J. Med.* 26: 199, 1959.
12. Brett, H. R., Snell, A. M., Osterberg, A. E.: Pre-operative and postoperative administrations of vitamin K to patients having jaundice. *J.A.M.A.* 113: 383, 1939.
13. Berman, L., Axelrod, A. A., Horan, T. N., Jacobson, S. D., Sharp, E. A. y von Der Heide, E. C.: The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Blood* 4: 511, 1949.
14. Ratnoff, O. D., Conley, C. L. y Beethrong, M.: The differentiation between extrahepatic and intrahepatic of the portal circulation. A clinical study of the "Banti syndrome". *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 87: 305, 1950.
15. Houck, J. C.: The effect of cortisol and salicylate upon the connective tissue. *Am. J. Path.* 41: 365, 1962.
16. Halpern, B. N., Biozzi, G., Benacerraf, M. y Briot, M.: Role des surrenales dans la régulation de la perméabilité capillaire. *Sem. Hop. Paris.* 30: 1945, 1954.
17. Robson, H. N. y Duthie, J. R.: Capillary resistance and adrenocortical activity. *Brit. Med. J.* i: 971, 1950.
18. Ratnoff, O. D.: Studies on a proteolytic enzyme in human plasma IV. The rate of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals, with particular reference to hepatic disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 84: 29, 1949.
19. Sawyer, W. D., Alkjaersing, N., Fletcher, A. P. y Sherry, S.: Thrombolytic therapy. *Arch. Inst. Med.* 107: 274, 1961.
20. Sherry, S., Lindemeyer, R. I., Fletcher, A. P. y Alkjaersing, N.: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J. Clin. Invest.* 38: 810, 1959.
21. Astrup, T., Rasmussen, J., Amery, A. y Poulsen, H. E.: Fibrinolytic activity of cirrhotic liver. *Nature.* 186: 619, 1960.
22. Jang, E., Taylor, F. B. y Bickford, A. F.: Effect of exercise on the time of clot lysis in normal subjects and patients with cirrhosis of the liver. *Clin. Sci.* 27: 9, 1964.
23. Kwaan, H. C., Mc Fadzean, A. J. S. y Cook, J.: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Lancet.* i: 132, 1956.
24. Weiner, M.: The fibrinolytic response to nicotinic acid in abnormal liver states. *Am. J. Med. Sci.* 246: 294, 1963.
25. Ratnoff, O. D.: The mechanism of rapid fibrinolysis in chronic hepatic disease. *J. Clin. Invest.* 27: 552, 1948.
26. Merskey, C., Johnson, A. J., Pert, J. H. y Wohl, H.: Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome: effect of heparin administration. *Blood.* 24: 701, 1964.
27. Kwaan, H. C., Mc Fadzean, A. J. S.: The inhibition of clot lysis by corticotrophin. *Lancet.* i: 136, 1956.
28. Lewis, J. H.: Effects of epsilon amino caproic acid (E.A.C.A.) on survival of fibrinogen ¹³¹I and on fibrinolytic and fibrinolytic and coagulation factors in dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 114: 1963.
29. Nilsson, I. M., Andersson, L. y Björk, S. E.: Epsilon aminocaproic acid (E.A.C.A.) as a therapeutic agent based on 5 year's clinical experience. *Acta Med. Scand.* 180: Suppl. 448, 1966.
30. Hardaway, R. M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation. With special reference to shock and hemorrhage. Springfield, Charles C. Thomas, Publisher, 1966.
31. McKay, D. C.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. New York, Hoeber Medical Division, 1965.
32. Rodríguez-Erdmann, F.: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting fac-

- tors (consumption - coagulopathies). New Engl. J. Med. 273: 1370, 1965.
33. Johansson, S. A.: *Studies on blood coagulation factors in a case of liver cirrhosis. Remission of the hemorrhagic tendency on treatment with heparin.* Acta Med. Scand. 175: 177, 1964.
34. Zetterqvist, E., y Von Francken, I.: *Coagulation disturbances with manifest bleeding in extrahepatic portal hypertension and in liver cirrhosis. Preliminary results of heparin treatment.* Acta Med. Scand. 173: 1963.
35. Little, J. R.: *Purpura treated successfully with anticoagulation.* J. A. M. A. 169: 36, 1959.

IV

COMA HEPATICO

*Aspectos bioquímicos, fisiopatología y tratamiento¹*DR. ROBERTO HERNÁNDEZ-DE LA PORTILLA²

Se hace revisión de algunos aspectos bioquímicos operantes en el coma por insuficiencia hepática. Se hace hincapié en que deben separarse del coma hepático las manifestaciones neuroencefálicas debidas a alteraciones metabólicas no específicas o bien a maniobras con intención terapéutica en pacientes hepáticos. Las manifestaciones neuropsiquiátricas del coma hepático pueden pasar inadvertidas, a menos que se las conozca en detalle. A nivel bioquímico es conocido el papel del aumento del amonio en la circulación, mismo que obedece a variados mecanismos que se describen. La importancia de otros productos circulantes es francamente menor. En la encefalopatía secundaria a derivaciones portocavales, el papel de la hiperamonemia parece menos claro. Las medidas terapéuticas recomendadas son de índole preventiva, y tendientes a contrarrestar desequilibrio electrolítico y el aumento del amonio por medidas médicas, inmunológicas y quirúrgicas. (Gac. Méd. Méx. 98: 194, 1968.)

SE EXPONDRÁN aquí en forma sintetizada los principales conceptos que se tienen acerca del tema que, como sucede en otros terrenos de la Medici-

na, son hasta la fecha, motivo de divergencia entre los criterios de distintos autores. Hay, en efecto, controversias acerca de lo que podría llamarse coma hepático en el sentido estricto de la palabra y qué es lo que realmente corresponde a determinadas manifestacio-

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 26 de julio de 1967.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

nes neuropsiquiátricas desencadenadas por varios factores precipitantes. El conocimiento de este tipo de reacciones y de su mecanismo de acción, es necesario para establecer un tratamiento sobre bases científicas. No se justifica aceptar varios tipos de coma hepático, considerando a éste como el conjunto de manifestaciones neuropsiquiátricas que llegan a la pérdida de la conciencia, causadas por alteraciones metabólicas consecuentes al derrumbe de importantes funciones del hígado. Por otro lado, debemos separar del coma hepático propiamente dicho aquellas manifestaciones neuroencefálicas que se pueden presentar también en enfermos no hepáticos, debidas a alteraciones, metabólicas de otra índole, como por ejemplo hiponatremias importantes en cirróticos con ascitis, sometidos a gran extracción de la misma por paracentesis abdominal, sin seguir ciertos cuidados en el manejo de líquidos hipopotasemias por uso indebido de diuréticos, o hiperamonemias en pacientes con anastomosis portocavales o de otro tipo. Estas alteraciones pueden actuar como factores coadyuvantes o precipitantes en el desencadenamiento del coma pero no por esto tienen rango suficiente para recibir por sí mismas el calificativo de "coma hepático".

Una vez asentado el concepto anterior, en esta parte del tema se tratará de las manifestaciones clínicas del coma hepático, desde su iniciación hasta su terminación, así como de aquellas manifestaciones neuroencefálicas desencadenadas por varios factores precipitantes, analizando y discutiendo resumidamente, las alteraciones bioquímicas

hasta la fecha publicadas en la literatura médica. Asimismo es de gran interés discutir en forma particular los aspectos sobresalientes de la llamada encefalopatía portocaval, en relación a la intoxicación por amonio, que también juega papel importante, aunque no único en la génesis del coma hepático. Por último, se resumirán cuáles son las medidas terapéuticas, clasificándolas según su mecanismo de acción y los resultados obtenidos, en útiles y en poco útiles.

I. *Manifestaciones neuropsiquiátricas del coma hepático*¹

En el estado inicial se aprecian en este tipo de enfermos datos que si no se está previsto para apreciarlos y valorarlos pueden pasar inadvertidos al clínico general. El paciente empieza a manifestar apatía y cierto grado de depresión, de presentación y duración variables; otras veces demuestra cambios en la personalidad como agresividad o euforia transitorias. En los estadios siguientes aparecen confusión mental con desorientación en tiempo y en el espacio. El enfermo suele decir incoherencias y expresarse con lo que se ha designado lenguaje "arrastrado o farbullado". Estas manifestaciones se hacen más notorias, pasando el enfermo a estado estuporoso para caer finalmente en coma, con pérdida completa de la conciencia, sin responder a los estímulos habituales.

En la exploración neurológica se encuentran, principalmente, hiperactividad de los reflejos osteotendinosos; hay hipertonía y puede existir signo de la

rueda dentada, reflejos de succión y de prehensión así como temblor de los dedos de la mano, en forma de "aleteo de mariposa". Este hallazgo es muy frecuente en los enfermos con intoxicación amoniaca, sin que necesariamente se encuentren en estado de coma. Otro dato interesante que se ha observado en los pacientes hepáticos cuando atraviesan por el estado estuporoso, antes de caer en el coma propiamente dicho, es la aparición de nistagmus oscilatorio, mismo que disminuye o desaparece al ocurrir el coma. La persistencia del coma varía de acuerdo con la reserva funcional del hígado, así como con los factores precipitantes y coadyuvantes, así como la aplicación oportuna y juiciosa de las medidas terapéuticas de que disponemos en la actualidad. De cualquier manera, la aparición del coma en los enfermos hepáticos debe juzgarse como de mal pronóstico.

II. Alteraciones bioquímicas

a) *Metabolismo del amonio.* Existe consenso, mundialmente aceptado,² de que el aumento del amonio en la circulación juega papel importante, aunque no único, en la génesis de las manifestaciones neuropsiquiátricas y del coma. Aquí debe hacerse clara diferenciación entre el coma espontáneo o "endógeno" que se presenta como estadio final del derrumbe global de las funciones hepáticas, y las alteraciones neuropsiquiátricas a consecuencia de sobrecarga de amonio en enfermos con o sin insuficiencia hepática, por ejemplo en pacientes con cortocircuitos portosistémicos debidos a su vez a exceso

de ingestión de proteínas o de sustancias nitrogenadas de tipo medicamentoso o a hemorragia gastrointestinal, que favorecen la formación de amonio en el colon. A este segundo grupo, McDermott le llama coma "exógeno".

El aumento del amonio en la circulación se debe a varios factores, pero sin duda gran parte obedece a la insuficiencia hepática, ya que es un hecho perfectamente demostrado que el hígado es el principal órgano de la economía donde se efectúa la desaminación del amonio para la síntesis de la urea.³ El amonio que llega al hígado por la vena porta es captado por dos sistemas metabólicos relacionados entre sí y transformado en urea y glutamina. Estos dos sistemas metabólicos son el ciclo de Krebs o de los ácidos tricarbónicos y el ciclo de Krebs-Henseleit o ciclo de la urea.

En el ciclo de Krebs, se fija el amoniaco combinándose con ácido alfa-ceto glutárico para formar ácido glutámico, por un proceso de reaminación reductiva, mediado por la enzima glutaminoxidohidrogenasa. A su vez, el ácido glutámico fija otra molécula de amoniaco y se transforma en glutamina, reacción mediada por la enzima glutamino-sintetasa.

En el ciclo de Krebs-Henseleit o de la urea, se utiliza el amoniaco en los siguientes pasos: 1) síntesis de carbamilfosfato a partir de amoniaco y CO_2 por acción de la carbamil-fosfato-sintetasa; 2) síntesis de la citrulina-trans-carbamilasa; 3) síntesis del ácido arginino-succínico a partir de la citrulina y del ácido aspártico, por la arginino-succínico-sintetasa; 4) formación

de arginina y ácido fumárico por desdoblamiento del ácido argininosuccínico por la arginino-sintetasa; 5) formación de ornitina y liberación de urea a partir de arginina por la arginasa.

El mecanismo principal para la fijación del amonio (en forma de amoniaco) es la síntesis de la glutamina que es siete veces más activa que la de la urea, pero en casos de hiperamoniemia el sistema de síntesis de la glutamina se encuentra, como es de comprenderse, *saturado* ya que, para su correcto funcionamiento se requieren cantidades adecuadas tanto de sustratos como de enzimas.

El hígado en condiciones normales puede depurar cantidades de amonio muy superiores a las derivadas de la ingestión de una dieta normal de proteínas o de mayor producción del mismo, debida a hemorragia gastrointestinal o a ingestión de medicamentos del tipo del cloruro de amonio. En condiciones normales, la cantidad de amonio que sale por la vena suprahepática se encuentra en límites normales (60 a 80 mcg/100 cc. de sangre) pero cuando hay insuficiencia hepática y aumenta la producción de amonio, y éste no es desaminado en forma completa, pasa mayor cantidad a la circulación general, favoreciendo la aparición de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

Otra causa de aumento de amonio en la circulación general es, como se había dicho, la existencia de cortocircuitos veno-venosos en el cirrótico, así como la anastomosis portosistémica.

Existen otros factores que también contribuyen al aumento de amonio en

forma importante, como es la síntesis de la urea en el colon por la flora bacteriana, que actúa principalmente en medio anaeróbico y es productora de ureasas bacterianas.

El riñón es otra fuente endógena productora de amonio, principalmente por desaminación de glutamina en el túbulo distal. El riñón elimina parte de su amonio por la orina, pero otra buena parte lo pasa a la circulación. La sangre de la vena renal es más rica en amonio que la sangre de la arteria correspondiente, así como de la sangre periférica. Existen otros tejidos productores de amonio, aunque en menor cuantía, incluyendo entre ellos a los del sistema nervioso central.

No sólo debe considerarse la cantidad de amonio que llega a la circulación general, sino que es de tener en cuenta la cantidad de amonio que retira *cada tejido*, ya que la cantidad de amonio en la sangre arterial es superior a la sangre venosa.

De todo lo anterior se puede decir que fundamentalmente el amonio de la sangre resulta del *equilibrio* entre el amonio de la dieta, de la producción bacteriana en el intestino grueso, del retiro hepático, del retiro tisular, y de la producción renal. Existen otros factores secundarios, como sería la velocidad de circulación, el pH sanguíneo, alteraciones electrolíticas, principalmente la hipopotasemia, estados de choque, de hipoxia, del uso de ciertos diuréticos (principalmente la acetazolamida y clorotiazidas) que pueden aumentar un poco la cantidad de amonio circulante.

Además del aumento del amonio en

la sangre en el cirrótico con manifestaciones neurológicas, también se ha encontrado aumento de dicha substancia en el líquido cefalorraquídeo, aunque en cantidades muy pequeñas, debiendo aclararse que hay autores que no han corroborado dicho hallazgo.

A reserva de que posteriormente se discuta la influencia que tiene el aumento del amonio en la patogenia del coma hepático, debe quedar bien asentado que también hay enfermos hepáticos en coma, que cursan sin aumento del amonio en sangre ni en el líquido cefalorraquídeo.

b) Además del aumento del amonio, también se han encontrado aumentos de otros productos nitrogenados tales como determinadas aminas que pueden llegar a ser tóxicas (la isolamina y la betafeniletilamina) así como glutamina, la tirosina, la metionina y en ocasiones la fenilalanina. El aumento de dichas substancias en esos enfermos no es constante, ya que muchos enfermos no lo tienen, ni guarda relación estrecha con la frecuencia e intensidad del coma.

c) Se han dosificado en sangre otras substancias tratando de correlacionar variaciones en su concentración con el coma, tales como glucosa, urea, CO_2 , oxígeno, sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo, zinc y cobre.

En realidad, aunque se han encontrado alteraciones en la concentración de algunos de ellos, dichas alteraciones son debidas a otras causas y sobre todo, no guardan relación con la frecuencia con que aparece el estado de coma hepático propiamente dicho, ni con la profundidad del mismo. Inclusive se ha

observado que en enfermos comatosos, la corrección de estas alteraciones no mejora su estado. Esto se refiere exclusivamente al coma hepático, y no a las manifestaciones neuropsiquiátricas consecutivas a la hiponatremia, o a la hipopotasemia o a otras alteraciones hidroelectrolíticas, que sin lugar a dudas pueden contribuir al desencadenamiento del coma, pero como se decía en la introducción, esto no justifica el que se les califique con nombre especial de coma hepático por hiponatremia o por hipopotasemia.

En relación al sodio en el enfermo cirrótico con ascitis y con retención de líquidos, es posible que exista hiponatremia, misma que se acentúa cuando se hacen paracentesis y/o el enfermo recibe diuréticos, sin restricción en la ingestión de líquidos. En uno o en otro caso, el paciente pierde sodio al extraerse el líquido de ascitis o al aumentar la diuresis, pero al ingerir líquidos, repone éstos, mas no sodio, circunstancia que favorece la hiponatremia con todo su cortejo sintomático. Además, aunque parezca paradójico, la ascitis y el edema retiene sodio en dichos compartimientos, circunstancia que también favorece la hiponatremia,

Por lo que se refiere al potasio, tanto la alimentación deficiente que tienen estos enfermos, con balance nitrogenado muchas veces negativo, como la sujeción a régimen diurético con pérdidas importantes de potasio por la orina y sin reposición del mismo, pueden provocar correcciones de consideración, con síndrome neurológico severo. Se ha dicho que quizá la deficiencia de potasio favorezca considerablemente el

estado de coma hepático, aduciéndose inclusive, que la disminución de este elemento facilita la entrada del amonio a la celdilla nerviosa y de esta manera agrava el estado de coma. Esta hipótesis es muy atractiva, pero no se ha comprobado del todo. Lo que sí se ha observado y no lo podemos negar, es que en estos pacientes con franca hipopotasemia, se aprecia gran mejoría clínica cuando se corrige la misma, aunque también hay otros casos en los que a pesar de corregirse oportunamente este déficit, el enfermo no sale del coma.

En relación al magnesio, también se ha dicho que su disminución favorece el estado de coma. Esta hipótesis debe ser estudiada con más profundidad y tener mejores bases para obtener conclusiones más ciertas,

En relación al CO_2 no se encuentran alteraciones realmente importantes; por regla general se observa moderado descenso del mismo ocasionado a su vez por alcalosis respiratoria compensada. Se ha dicho que en estos enfermos, la hiperventilación obedece a la acción del amonio sobre los centros respiratorios. En el coma avanzado con grave insuficiencia hepática se ha observado que la alcalosis deja lugar a la acidosis, ya sea respiratoria por depresión del centro respiratorio y a su vez metabólica, no sólo por la insuficiencia hepática sino renal, con acumulación de metabolitos ácidos.

En la orina no se han encontrado alteraciones constantes de importancia que tengan correlación estadística con el grado y frecuencia de aparición del coma hepático.

En el líquido cefalorraquídeo no hay alteraciones de importancia durante o después del coma hepático. Se ha encontrado ligero aumento de la celularidad; puede estar ligeramente icterico, si existe ictericia. Lo que llama más la atención es que aumente el ácido glutámico, así como la glutamina; de 10 a 20 mg. por 100 cc. de líquido cefalorraquídeo en personas normales, aumenta a 20 ó 30 mg. en cirróticos no comatosos y puede llegar hasta 54 mg. por ciento en pacientes en coma hepático. Algunos autores llegan a decir que el aumento de la glutamina en el líquido cefalorraquídeo del paciente en coma hepático puede tener valor diagnóstico y pronóstico.

En cuanto a las alteraciones metabólicas en el cerebro en relación con el amonio y el coma, hay autores que consideran muy probable que en dichos estados, cuando hay exceso de amonio en sangre, el cerebro lo toma, apreciándose diferencia⁴ entre el amonio arterial y el venoso (arteria carótida y vena yugular). El amonio aumentaría principalmente al ácido alfa-cetoglutarico y el ácido glutámico para formar glutamina, y al saturarse este sistema enzimático, no permitiría por ley de equilibrio de masas la reformación del alfa-cetoglutarico; esto explicaría en parte el aumento de la glutamina en el líquido cefalorraquídeo.

Otros autores no están del todo de acuerdo con lo antes dicho, y piensan que lo que sucede en el cerebro es parte de procesos generales por los que atraviesa el organismo cuando existe franca insuficiencia hepática, sobre todo en relación con el metabolismo general de

los aminoácidos y no sólo en especial con el del amonio. Otros autores opinan que inclusive, sobre todo en lo que llaman coma endógeno por severa insuficiencia hepática, a diferencia del "exógeno" (por aumento del amonio por exceso de ingestión de proteínas o de otros productos nitrogenados o por cortocircuitos venosos portocavales), el retiro de amonio por el cerebro se encuentra disminuido como parte de una insuficiencia metabólica general por disminución de los procesos enzimáticos intracelulares, circunstancia que por sí misma no sólo explicaría el coma en sí de estos enfermos sino que expresaría un grave pronóstico. Como puede apreciarse, aunque es cierto que el amonio, ya sea que esté en exceso en la circulación o que haya mayor sensibilidad del cerebro de los enfermos hepáticos a este compuesto, todo parece indicar en relación a las diferentes opiniones que acabamos de mencionar, que en el coma hepático el amonio puede jugar un papel importante, pero no es el único factor responsable en la génesis del mismo.

De acuerdo con los registros electroencefalográficos en los distintos estadios del coma hepático, se observa al inicio, que en las ondas alfa que corresponden a la frecuencia del ritmo dominante normal, de 8 a 13 ciclos por segundo, hay una "desincronización" o "atenuación" de éstas y son substituidas por una serie de ondas theta de 4 a 7 ciclos por minuto para llegar después registros que muestran ondas delta. Estas ondas corresponden principalmente a sujetos con estado estuporoso o en fran-

co coma. Además existen ondas trifásicas, al parecer más específicas de la hiperamonemia.⁷

Los cambios electroencefalográficos registrados durante el coma hepático fueron considerados inicialmente como específicos. Sin embargo, los mismos autores que iniciaron este tipo de estudios están de acuerdo que no lo son del todo, que no guardan relación directa con el grado del coma, ni con las cifras de amonio en sangre; inclusive, de acuerdo con comunicaciones personales obtenidas de Hernández Peniche,⁷ en estudios de este tipo, se han encontrado dichas alteraciones electroencefalográficas en enfermos comatosos, diferentes a los del coma hepático.

III. *Encefalopatía secundaria a derivaciones portocavales*

Ya desde Eck en 1877,⁵ cuando publicó sus trabajos acerca de la derivación portocaval en perros, se empezaron a encontrar ciertas manifestaciones neurológicas en estos animales de experimentación. Años después, Pavlov y otros autores descubrieron en dichos animales la aparición de debilidad, ataxia, aparente ceguera, estupor y coma cuando dichos animales ingerían mayor cantidad de carne. Inclusive se le llegó a llamar a este tipo de reacciones "intoxicación por carne". Posteriormente se reprodujeron las mismas reacciones cuando el animal recibía otros productos nitrogenados, entre ellos sales de amonio. También se encontró elevación del amonio circulante en la sangre de estos animales. En humanos sujetos a operaciones similares (derivaciones por-

tocavales) se llegaron a reproducir muchos de los signos del pre-coma y coma cuando recibían mayor cantidad de proteínas en su dieta. De acuerdo con esto, no se había aclarado del todo hasta dónde el daño hepático o la derivación portocaval eran los responsables del síndrome, problema que en gran parte se aclaró en 1954 con los dos casos que publicaron McDermott y Adams,⁵ en humanos, en quienes se tuvieron que practicar derivaciones portocavales, con hígado normal, tanto desde el punto de vista clínico, del laboratorio e histológicamente. Posteriormente fue posible establecer en estos pacientes dos síndromes: *a)* el que aparece en un principio con episodios estuporosos y coma intermitente, en ocasiones difícil de diferenciar del coma hepático; y *b)* demencia progresiva, de evolución crónica con ataxia cerebelosa, disartria y coreoatetosis, que semejaba aquellos cuadros de degeneración hepato-cerebral descritos por Wilson y Westphal-Strümpell.

En los casos de McDermott y Adams se reprodujeron las manifestaciones neurológicas antes descritas cuando aumentaba el amonio en la sangre, inclusive a cifras superiores a 200 microgramos por 100 cc. de sangre. Estas manifestaciones duraban desde horas a 1 ó 2 días y consistían fundamentalmente en disminución de la atención, de la retención, retardo en las respuestas, incoherencias, alteraciones en la conducta, estupor y coma. Neurológicamente había aumento del tono muscular, principalmente en las extremidades inferiores, aparecían reflejos de

succión, de prehensión y podía aparecer signo de Babinsky. Como dato interesante el temblor de los dedos de la mano "en alas de mariposa" es un signo de aparición frecuente, llamándosele "asterixis". En estos pacientes no hay convulsiones. El cuadro anterior cedía al descender el amonio de la sangre.

El estudio electroencefalográfico también mostró alteraciones, con la aparición de las ondas theta; y cuando aparecía el estado estuporoso o el coma, también se presentaban las ondas delta, en forma semejante a lo que sucede en los enfermos hepáticos en coma. El líquido cefalorraquídeo no mostró alteraciones.

La otra forma clínica, de aparición mucho más tardía, consistía en demencia progresiva y síntomas extra-piramidales, con temblor en los dedos y manifestaciones coreoatetóticas de carácter progresivo,

El pronóstico fue grave; los dos enfermos fallecieron con complicaciones propias de la demencia, malnutridos, pero no en coma hepático, ya que tal como se había dicho, no hubo daño hepático. El estudio histopatológico del sistema nervioso central señaló: bandas de necrosis, degeneración vascular y depleción de células nerviosas en la corteza cerebral; algo en el putamen y en menor cuantía en los ganglios basales y en el cerebelo. Como hallazgo interesante se encontró hiperplasia protoplasmática de los astrocitos con inclusiones de glucógeno en los núcleos.

En relación a la explicación exacta entre los hechos etiopatogénicos: derivación portocaval en pacientes con hí-

gado normal y aparición de la encefalopatía, no se han encontrado en forma absoluta y categórica el o los factores directamente responsables. Se ha dicho que la encefalopatía, puede resultar a consecuencia de la hiperamonemia, hipótesis que parece plausible, pero en su contra existe el dato de que no hay correlación directa entre los niveles de amonio circulantes y las alteraciones metabólicas en el sistema nervioso central, además que en este síndrome neurológico existen datos clínicos e histopatológicos muy semejantes a la forma hereditaria o sea la degeneración hepatolenticular donde no hay hiperamonemia. Por lo anterior se deduce que sin negar patogenicidad al aumento del amonio circulante en la encefalopatía portocaval, en sus manifestaciones tardías, se necesitan todavía más estudios al respecto que aclaren en forma absoluto los mecanismos exactos, responsables de las lesiones neurológicas.

IV. Tratamiento

Si se analiza el numeroso grupo de medidas terapéuticas que se han ensayado para combatir el estado de coma hepático, se puede decir, de antemano, que no hay un tratamiento específico. Muchos de los medios terapéuticos son empíricos y la mayor parte no han obtenido, como era de esperarse, resultados satisfactorios. No obstante el panorama pesimista que tenemos en la actualidad acerca del tratamiento de este coma, hay ciertas medidas que aplicadas en forma juiciosa, oportuna e individualizando cada caso, si bien no resuelven el problema, si han disminuido

la evolución tormentosa de estos enfermos. Muchas de estas medidas de carácter general son, inclusive, de tipo profiláctico, evitándole al hígado mayor sobrecarga funcional, y por ende metabólica,⁸ ya que en estos pacientes la reserva funcional de esta glándula, aunque no se ha podido medir, si la experiencia clínica nos ha enseñado que dichos enfermos se encuentran en un equilibrio muy inestable y en ocasiones basta el que desarrollen un poco mayor de actividad física de la permitida, o tengan una infección intercurrente, para que dicho equilibrio se rompa y caigan en coma hepático; qué no se dirá de complicaciones más graves, por ejemplo, sangrado abundante por ruptura de várices esofágicas, en que además de la anemia aguda, el estado de choque y la hipoxia del hígado, se suma la sobrecarga metabólica al producirse mayor cantidad de amonio en el colon, por la llegada de material proteico al mismo, fundamentalmente por la hemoglobina contenida en los eritrocitos.

Por lo anterior se podrían clasificar las medidas terapéuticas según los diferentes aspectos desencadenantes del coma hepático en:

A) Profilácticas o de carácter preventivo:

Reposo absoluto.

Combatir oportunamente las infecciones intercurrentes.

Dieta blanda bien balanceada, no necesariamente rica en proteínas; al contrario, en la actualidad se acepta que bastan 0.5 g. de proteínas de alto valor biológico por kilogramo de peso

ideal, para mantener balance nitrogenado adecuado.

Alcalinos no solubles para combatir la acidez gástrica y la erosión de las várices esofágicas por el reflujo gástrico.

Evitar las intervenciones quirúrgicas, salvo que éstas sea absolutamente necesarias y siempre y cuando las pruebas de funcionamiento del hígado no sean una franca contraindicación quirúrgica.

Combatir ciertos factores de tipo etiológico en la lesión hepática, tales como el alcoholismo, la insuficiencia cardíaca, colangitis ascendentes y otros.

Prevenir las alteraciones hidroelectrolíticas ya sea por la aplicación de ciertos tratamientos mal valorados para determinados casos (paracentesis abdominal, uso inadecuado de diuréticos).

B) Contrarrestar lo más oportunamente, si ya aparecieron, la hiponatremia y sobre todo la hipopotasemia.

C) Medidas conducentes a contrarrestar el aumento del amonio:

a) En su producción

i) Medidas habituales:

Disminución o supresión de las proteínas de la dieta.

No suministrar medicamentos que tengan sales de amonio y otros productos nitrogenados.

Inhibición de la flora bacteriana intestinal por medio de antibióticos de amplio espectro, no absorbibles, del tipo de kanamicina, neomicina y/o paromomicina,

Limpieza de colon por laxantes y enemas evacuantes.

ii) Medidas especiales:

Se ha utilizado la formación de anticuerpos antiureasa por medio de vacunas de ureasa cristalina extraída del frijol de soya. Los anticuerpos formados por el organismo inhibirían a la ureasa bacteriana del intestino y así no se sintetizaría ésta y por ende no habría la subsecuente formación del amonio. En el Instituto Nacional de la Nutrición, Guevara y colaboradores han ensayado este procedimiento, pero han obtenido resultados poco satisfactorios.⁶

En caso de sangrado de tubo digestivo, principalmente en estos enfermos, por ruptura de várices esofágicas, aplicar todos los medios conocidos para cohibir (balón esofágico, pitresín intravenoso, hipotermia), además de evitar que el enfermo caiga en choque y restituir la sangre. También se laxará al enfermo y se aplicarán enemas evacuantes para evitar que la sangre se quede en el colon, y se suministrarán antibióticos no absorbibles.

iii) Medidas quirúrgicas:

En relación a la producción de amonio por la flora intestinal en el colon se ha recurrido a procedimientos quirúrgicos drásticos, de gran riesgo, como son determinados tipos de colectomía⁵ sobre todo en pacientes con anastomosis portosistémicas que presentan cuadros de intoxicación amoniacal de repetición. Estos procedimientos no han sido muy satisfactorios.

b) Medidas tendientes a disminuir el amonio circulante:

Venoclisis con glutamato de sodio y glutamato de arginina. Este procedimiento se ha abandonado por su poca eficacia.

Inhibidores de la mono-amino oxidasa. Han proporcionado resultados poco satisfactorios, así como el empleo de la D-protamina.

Resinas de intercambio iónico, aprovechando por este sistema la captación de amonio. Se han ensayado en la sangre por medio de circulación extracorpórea y en el líquido de ascitis, haciendo retornar ésta una vez que pasó por el sistema donde se encontraba la resina. Como puede apreciarse, estos métodos son de manejo muy difícil y aunque bajan el amonio circulante no sólo retienen este producto, sino al ceder sodio, también retiran potasio, por lo que pueden conducir a serias alteraciones electrolíticas. También se han ensayado en intestino con el mismo inconveniente.

Diálisis

En sangre. Ha sido empleado el riñón artificial con resultados satisfactorios, pero el costo y todo el equipo que se necesita ha hecho que este procedimiento no sea de manejo práctico.

En cavidad peritoneal. Tal como se usa para la insuficiencia renal, con algunas modificaciones en la compasición del líquido de diálisis, ha dado buen resultado según la comunicación de Martín Abreu⁴ y otros autores. Este procedimiento es más fácil que el anterior, aunque todavía no está al alcance del médico general y su costo todavía no es bajo.

Finalmente se han ensayado otros procedimientos en animales de experimentación como es la circulación parabiótica al parecer con buenos resultados, pero como es de comprenderse no es aplicable en humanos.

c) Medidas tendientes a disminuir el amonio captado por la célula cerebral:

No se puede negar que la hipotasemia juega papel importante como uno de los factores que, con el concurso de otros, pueden contribuir al desencadenamiento del coma hepático. Sobre estas bases se ha pensado que quizá el potasio intervenga como intercambio iónico con el amonio y que la célula cerebral capte más amonio en casos de déficit. Al corregirse éste, se facilitaría la salida del amonio de la célula cerebral y se mejoraría el estado de coma.

Esta hipótesis es muy atractiva, pero no ha sido comprobada; no se ha demostrado, por dosificaciones directas en tejido nervioso, que en estos cuadros de coma hepático pase más amonio a la célula cerebral. Cuando los enfermos mejoran del mismo al reponer el potasio, esto no quiere decir que el suministro de potasio provoque la salida del amonio del tejido nervioso. Es de común observación que la carencia de potasio provoca, no sólo en enfermos hepáticos, gran depresión neurológica y muscular, sin que exista coma hepático, manifestaciones que mejoran al reponer dicho ion. Por otro lado, infinidad de pacientes en coma hepático no cursan con este déficit y tampoco mejoran al proporcionarse potasio. De lo anterior se deduce que este elemento es útil, como parte del tratamiento, cuando falta, pero no se puede concluir, con esto, que su presencia en cantidades normales en el suero, favorezca la "supuesta" salida del amonio de la célula cerebral.

D) Otros procedimientos terapéuticos:

a) Empleo de glucocorticoides. Desde que aparecieron en el mercado estos productos se han empleado HACT, cortisona y sus derivados. Los resultados obtenidos no han sido satisfactorios. Todos nosotros hemos apreciado en algunos casos de coma en hepatitis aguda⁹ resultados al parecer favorables, pero siempre nos ha quedado la incógnita de si el paciente con el empleo de las otras medidas y con cortisona se habría mejorado con o sin dicho medicamento.

b) Hipotermia:

Con objeto de limitar las demandas metabólicas, también se ha recurrido a la hipotermia. No se tiene suficiente experiencia al respecto, pero todo parece indicar que con este procedimiento, además de no estar el mismo al alcance del médico general, los resultados iniciales no han sido prometedores.

SUMMARY

A review of some of the biochemical changes in hepatic coma is presented. The author stresses the fact that neuroencephalic symptoms due to non specific metabolic alterations or to medical treatment should be clearly separated from hepatic coma symptoms.

The neuropsychiatric symptoms of this disease, unless one has profound knowledge of them, are frequently overlooked. The high levels of circula-

ting ammonia depends on various mechanisms which are described. The importance of other circulating chemical substances is much lower. The role played by hyperammonemia in encephalopathy due to porto-caval derivations is less well understood. Therapeutic measures should be preventive and directed towards the correction of the electrolytic imbalance and the decrease of the ammonemia. This may be achieved by medical, immunological and/or surgical procedures.

REFERENCIAS

1. Hernández de la Portilla, R.: *Manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática*. En prensa (Curso sobre hígado y vías biliares, Instituto Nacional de la Nutrición).
2. Martín, L., Cazes Menache, D. J., Romero Castelazo, L., y Bush de Meisner, P.: *El coma hepático, las bases fisiopatológicas de su tratamiento*. Rev. Med. Secret. Mar. 12: 110, 1966.
3. Guevara, L.: *El hígado normal, funcionamiento*. En prensa (Curso sobre hígado y vías biliares, Instituto Nacional de la Nutrición).
4. Ver referencia No. 2.
5. Popper, H., y Schaffner, F.: *Progress in liver diseases*. New York. Grune and Stratton, 1965, Vol. 2, p. 1965.
6. Guevara, L.: *Empleo de anticuerpos antiureasa para disminuir la formación de amoníaco en el colon*. Comunicación personal.
7. Hernández Peniche, J.: Comunicación personal.
8. Hernández de la Portilla, R.: *El tratamiento general de la insuficiencia hepática*. Rev. Gastroenterol. 25: 101, 1960.
9. Hernández de la Portilla, R.: *Tratamiento de la hepatitis por virus*. Rev. de Enf. Trop. 43, 1963.

V

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS
EN LA CIRROSIS HEPÁTICA¹DRES. BERNARDO SEPÚLVEDA,^{2,3} ALFONSO PERCHES³ Y CARLOS RAMÍREZ³

La terapéutica de la ascitis en el enfermo cirrótico se deriva de los conceptos presentes sobre la patogenia del derrame peritoneal, según los cuales intervienen factores intrahepáticos y extrahepáticos. Estos últimos actúan a nivel del riñón y consisten esencialmente en mayor absorción de agua y sodio por los tubos renales. Los recursos más efectivos para eliminar la ascitis son precisamente los distintos tipos de diuréticos, que impiden la absorción aumentada de agua y sodio. Con la aplicación adecuada de los recursos actuales desaparece la ascitis en la gran mayoría de los casos.

Sin embargo, es necesario insistir en que, por una parte, la ascitis es sólo una manifestación dentro del complejo sintomático de la cirrosis; y en que, por la otra, los potentes diuréticos de que ahora se dispone, pueden causar graves complicaciones a las que están más predispuestos esta clase de pacientes.

Por consiguiente, las medidas terapéuticas no deben dirigirse solamente a la corrección de la ascitis, sino también al tratamiento general de la cirrosis y, además, es indispensable la cuidadosa vigilancia clínica y la frecuente repetición de exámenes de laboratorio, con el propósito de evitar los efectos desfavorables de los agentes diuréticos. (Gac. Méd. Méx. 98: 206, 1968.)

EN EL PACIENTE con cirrosis del hígado, la ascitis debe considerarse primeramente como la manifestación de graves trastornos del funcionamiento

hepático y de la circulación portal; en segundo término, debe considerarse también como la expresión de serias alteraciones en otros órganos, particularmente el riñón. De este concepto se deducen dos afirmaciones importantes:

a) la aparición de la ascitis es un signo de pronóstico muy desfavorable; tanto es así, que la mayor parte de los pacientes fallece en el período de uno a

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 26 de julio de 1967.

² Académico numerario.

³ Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

dos años después de presentarse el derrame peritoneal;^{1, 2} y b) la ascitis es sólo un síntoma dentro del cuadro general de la cirrosis. En consecuencia, las medidas terapéuticas para la eliminación del líquido ascítico deben formar parte del tratamiento de la cirrosis; y deben estimarse solamente como recursos para aliviar un síntoma, por importante que éste sea. En efecto, aun cuando la desaparición de la ascitis mejora la ventilación pulmonar y las funciones digestivas, así como la circulación del riñón³ al disminuir la compresión sobre la vena renal, no modifica la evolución propia de la cirrosis; y, posteriormente, pueden presentarse las diversas complicaciones mortales de la enfermedad.

Es preciso añadir que si bien la reciente introducción a la terapéutica de una serie de potentes diuréticos ha significado un progreso considerable, al conseguir la eliminación de la ascitis en un gran número de casos que anteriormente se consideraban intratables o refractarios, el uso de éstos nuevos agentes ha provocado también resultados desfavorables. En particular, deben mencionarse las graves complicaciones que pueden producir las pérdidas excesivas de potasio y de sodio por la orina, a las que son singularmente sensibles los enfermos cirróticos. Es necesario entonces medir en cada paciente las ventajas de una terapéutica esencialmente sintomática, frente a los inconvenientes de los efectos potencial y realmente perjudiciales.

Una vez enunciadas las anteriores consideraciones, que nos parecen indis-

pensables en este tema, revisaremos sucintamente los conocimientos actuales sobre la patogenia de la ascitis, que sirven de base a los conceptos presentes sobre el tratamiento del trastorno. (Figura 1).

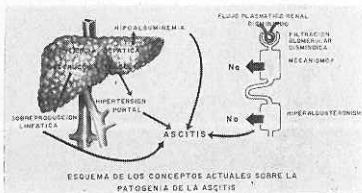


FIGURA 1

PATOGENIA DE LA ASCITIS

De una manera esquemática, los factores que intervienen en la formación y mantenimiento del derrame peritoneal podrían dividirse en dos grupos:

- a) Factores intrahepáticos, relacionados directamente con el padecimiento del hígado.
- b) Factores extrahepáticos, relacionados, sobre todo, con los trastornos generales que desencadena la salida de gran cantidad de líquido a la cavidad abdominal.

Factores intrahepáticos

Son esencialmente dos:

- I. Disminución de la presión osmótica del plasma, por hipoalbuminemia debida a la insuficiencia hepática.
- II. Aumento de la presión portal y de la formación de linfa en el hígado, por obstrucción de la circulación intrahepática debida al proceso cirrótico.

De estos dos factores, el primero parece ser el más importante.⁴ La hipertensión portal interviene sobre todo para localizar la extravasación del líquido dentro de la cavidad peritoneal. Otro tanto ocurre con la sobreproducción de linfa hepática, que se vierte en la cavidad abdominal por trasudación de los linfáticos de la superficie del hígado; de esta manera, contribuye a la ruptura del equilibrio osmótico y a la acumulación de líquido en el peritoneo.^{5, 6}

Factores extrahepáticos

Son igualmente dos los esenciales:

I. Aumento de la reabsorción de agua y sodio a nivel de los túbulos renales, tanto en la porción próxima como en la distante. Las causas determinantes de la mayor reabsorción de sodio a nivel del tubo próximo, no son bien conocidas en la actualidad. En cuanto al mismo fenómeno en el tubo distante se atribuye al aumento de la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. En efecto, esta hormona se ha encontrado elevada en la sangre y en la orina de pacientes cirróticos;⁷ y, por añadidura, se sabe que sustancias antagonistas de la aldosterona aumentan la excreción de sodio en estos pacientes.⁸ De manera accesoria, puede contribuir a la retención de agua en estos enfermos la elevación de la hormona antidiurética circulante.⁹ Si bien estos hechos parecen comprobados, los mecanismos fisiopatológicos que determinan la sobreproducción de estas hormonas no está aclarado por completo, aun cuando de manera general se atribuye el hiperaldosteronismo secundario

a la disminución de volumen efectivo de líquido extracelular;¹⁰ y el aumento de la hormona antidiurética a cambios en la osmolaridad del plasma.¹¹

II. Disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Estos fenómenos contribuyen también a la retención de agua y sodio, y aun cuando se han enunciado diversas hipótesis para explicarlos, tampoco están aclarados todavía los mecanismos fisiopatológicos de tales alteraciones.^{12, 13, 14}

Lo que sí puede afirmarse, es que este conjunto de factores extrahepáticos entra en juego después de haberse producido el derrame peritoneal; y aunque probablemente representa un proceso defensivo, tendiente a restablecer el equilibrio homeostático al evitar pérdida del sodio, el resultado clínico es el mantenimiento de la ascitis, por la retención continua de este electrolito y de agua.

TERAPÉUTICA

De acuerdo con las ideas actuales sobre la patogenia de la ascitis, los objetivos teóricos del tratamiento serían:

I. Corregir la hipoalbuminemia, resultante de la insuficiencia hepática.

II. Eliminar la hipertensión portal y derivar el exceso de linfa formada en el hígado, fenómenos ambos originados por la obstrucción de la circulación intrahepática debida al proceso cirrótico.

III. Disminuir la retención de sodio y agua, causada sobre todo por el aumento de la reabsorción de los mismos a nivel de los túbulos renales; y aumentar la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.

Analizaremos brevemente cada uno de estos objetivos.

I. La corrección permanente de la hipoalbuminemia forma parte del tratamiento general de la cirrosis que, como es bien sabido, consiste fundamentalmente en reposo en cama, dieta apropiada, supresión de agentes nocivos para la célula hepática y corrección de trastornos asociados (anemia y carencias vitamínicas en particular). Estas medidas son por lo común de utilidad relativa y de resultados lentos en la movilización de la ascitis. Por consiguiente, aunque siempre deben instituirse, generalmente es preciso añadir otros recursos.

Con la pretensión de corregir la hipoalbuminemia en forma rápida, se ha preconizado la inyección endovenosa de albúmina humana desprovista de sodio.¹⁵ La experiencia general, que coincide con la nuestra, es que su efecto no es superior al de los diuréticos actualmente empleados; y su costo tan elevado hace prohibitiva su aplicación.¹⁶

II. La eliminación de la hipertensión portal puede conseguirse por medio de las anastomosis quirúrgicas portocavales. Sin embargo, la indicación de este tipo de operaciones en el tratamiento de la ascitis debe considerarse verdaderamente excepcional. En primer lugar, los métodos actuales permiten la eliminación de la ascitis en la gran mayoría de los casos; y en segundo, en los pacientes refractarios al tratamiento, la falta de respuesta se debe como regla a la grave insuficiencia hepática, que contraindica intervención de tal magnitud. Sólo en casos aislados, puede encontrarse justificada la opera-

ción con esperanza de resultados satisfactorios.¹⁷

Por lo que se refiere a la derivación del exceso de linfa, es un hecho que, en el paciente con cirrosis y ascitis, el conducto torácico tiene calibre dos a cinco veces superior al normal; y que, al canalizarlo, la linfa fluye en cantidad hasta 20 veces por encima de lo normal, con presión igualmente elevada.¹⁸ Estos hechos han servido de base a la recomendación de canalizar el conducto torácico en tales pacientes. Los resultados han sido variables,^{19, 20} también de acuerdo con nuestra propia experiencia. Lo único que cabe decir por ahora, es que el procedimiento debe seguirse estudiando cuidadosamente, para llegar a conclusiones válidas.

III. Disminuir la retención de sodio y agua y aumentar la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal. En este capítulo figuran algunos de los recursos terapéuticos más efectivos —y al mismo tiempo más peligrosos— con que se cuenta actualmente para la eliminación de la ascitis. En relación con este punto, es conveniente enfatizar dos aspectos interesantes: *a)* en realidad, al utilizar esta terapéutica, se está actuando sobre factores extrahepáticos; es decir, sobre efectos secundarios y no sobre las causas de la enfermedad original; y *b)* la movilización de la ascitis es posible gracias al continuo intercambio que tiene con el plasma. Este equilibrio dinámico entre el líquido de ascitis y la sangre, permite el intercambio de agua entre ambos fluidos, en proporción aproximada del 40 al 80 por ciento, cada hora.²¹

Para disminuir la retención de sodio

y agua se cuenta con dos medios principales: la dieta hiposódica y la administración de diuréticos. En pacientes con hiponatremia y tendencia a la reproducción del derrame, es necesario, además, restringir el ingreso de líquidos. En cuanto a los recursos para tratar de mejorar la circulación renal, que se mencionarán adelante, deben considerarse sólo complementarios de los anteriores.

Los diuréticos representan el avance más importante que se ha realizado en la terapéutica de la ascitis. En la actualidad, se dispone de agentes que tienen acción selectiva o preferente sobre los diversos segmentos del nefrón; y que, además, tienen diferente actividad farmacológica. Por añadidura, el efecto diurético puede reforzarse por la combinación de ellos; y, por último, algunos contrarrestan los resultados desfavorables de otros, sobre todo en cuanto a la pérdida de potasio.

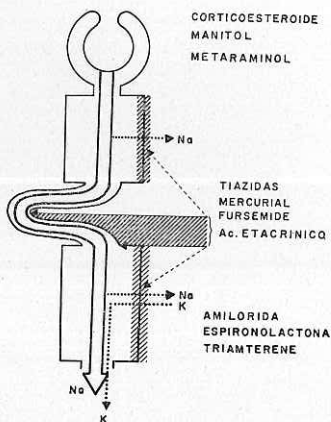
Para facilitar la exposición y administrando que esta presentación no puede ser rigurosamente exacta en todas sus partes, es conveniente sintetizar los conocimientos sobre el sitio de acción de los agentes diuréticos en los siguientes términos (Figura 2):

a) De acción predominante en el glomerulo o sobre la circulación renal, con el propósito de aumentar la filtración glomerular o el flujo plasmático del riñón: corticosteroides,²² manitol²³ y metaraminol.²⁴

b) De acción predominante en el tubo próximo, en el asa de Henle y en la porción inmediata del tubo distante, disminuyendo la reabsorción del

sodio: tiazidas,²⁵ mercuriales,²⁶ furse-mide²⁷ y ácido etacrínico²⁸

c) De acción predominante en el tubo distante.



ESQUEMA DE LOS SITIOS DE ACCION DE AGENTES DIURETICOS

FIGURA 2

Estos diuréticos disminuyen también la reabsorción tubular del sodio; pero su efecto principal es, por una parte, hacer más potente la actividad de los agentes que operan en los segmentos anteriores del tubo; y, por la otra, impedir la pérdida de potasio resultante del intercambio entre los dos iones a nivel del tubo distante. Por estas razones, se utilizan generalmente asociados a los diuréticos mencionados en el párrafo precedente. En este grupo figuran espironolactona,²⁹ triamterene³⁰ y amilorida.³¹

La primera es antagonista de la al-

dosterona. Los dos últimos no tienen este efecto, aun cuando su acción es similar.

En vista de la diferente actividad farmacológica y de la distinta peligrosidad potencial de los diversos diuréticos, por una parte; y de la variable respuesta de los pacientes a la terapéutica, por la otra, creemos que, en la práctica, lo más conveniente es llevar a cabo el tratamiento por etapas, que pueden aplicarse, si así lo requiere el caso, en forma sucesiva. Es obvio que el plan esquemático presentado a continuación, debe tener la necesaria elasticidad para ajustarse al caso individual (Tabla 1).

Primera etapa (dos semanas)

Consiste en la administración de: dieta hiposódica, que contenga apro-

ximadamente 500 miligramos (22 mEq) de sodio.

diurético mercurial (2 ml. por vía intramuscular dos veces a la semana); y cloruro de potasio (2 g., disueltos en agua, tres veces al día).

En caso de no obtenerse diuresis satisfactorias (más de 1,500 ml. de orina, como promedio al día), al término de las dos semanas se pasa a la etapa siguiente.

Segunda etapa

Arbitrariamente, la hemos dividido en dos períodos:

a) Se continúan las medidas de la primera etapa y se añaden: clorotiazida (500 mg. dos veces al día), o a la dosis equivalente de otros derivados de la tiazida, o furosemid (160 mg. una vez al día), y espironolactina (25 mg.

TABLA 1

PROGRAMA CONDENSADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS

<i>Primera etapa</i> (dos semanas)	— Dieta hiposódica (500 mg. de sodio, aproximadamente) — Diurético mercurial (2 ml. dos veces a la semana) — Cloruro de potasio (2 gms. disueltos en agua, tres veces al día)
<i>Segunda etapa</i>	<i>Período I, se añaden:</i> — Clorotiazida (500 mg. dos veces al día)* o — Furosemid (160 mg. una vez al día) y — Espironolactona (25 mg. cuatro veces al día) o — Triamterene (150 mg. diariamente)
	<i>Período II:</i> Se substituyen los diuréticos del período anterior, por: — Acido etacrínico (100 mg. cada tercer día) y — Amilorida (20 mg. diariamente)
<i>Tercera etapa</i>	<i>Se añaden:</i> — Prednisona (20 mg. diariamente) o — Manitol (2,000 ml. al 10% durante 6 horas) o — Metaraminol (20 mg. en 5000 ml. de solución glucosada al 5%, una sola vez)

* O la dosis equivalente de otros derivados de las tiazidas.

cuatro veces al día); o triamterene (150 mg. diariamente).

Si al cabo de una semana no hay respuesta satisfactoria, se pasa al período siguiente, que consiste en:

b) Substituir los dos diuréticos del período por: ácido etacrínico (100 mg. cada tres días), y amilorida (20 mg. diariamente).

En nuestra opinión, esta última es la combinación diurética más potente de que se dispone en la actualidad y es la que utilizamos en los casos refractarios.

En la gran mayoría de los enfermos cirróticos, la ascitis desaparece con las medidas consignadas en las dos etapas precedentes. En algunos pacientes, sin embargo, es preciso añadir otros medicamentos. Son aquellos casos particularmente resistentes y que, además, presentan hiponatremia. Se pasa entonces a la etapa siguiente.

Tercera etapa

Se añade cualquiera de los medicamentos que se expresan a continuación:

prednisona (20 mg. diariamente, por una semana); manitol (2,000 ml. al 10% durante 6 horas; en caso necesario, se repite al día siguiente o al tercer día); metaraminol (20 mg. en 500 ml. de suero glucosado al 5%, una sola vez.)

Durante toda la duración del tratamiento, los enfermos deben ser cuidadosamente vigilados desde el punto de vista clínico, en particular por el riesgo de la aparición de la encefalopatía hepática y de la hiponatremia. Además, se registrará diariamente el

volumen de orina y el peso corporal y se harán determinaciones de sodio, potasio y urea en la sangre, cuando menos una vez a la semana. De esta manera, podrá seguirse de cerca la respuesta al tratamiento; y, sobre todo, se estará en posibilidad de corregir oportunamente los trastornos que la terapéutica es capaz de producir.

CONCLUSIONES

1ª La ascitis es sólo un síntoma, por lo común de grave pronóstico, dentro del cuadro general de la cirrosis. Su eliminación no modifica esencialmente la evolución del padecimiento.

2ª Con los tratamientos actuales, a base de potentes diuréticos, se consigue la desaparición de la ascitis en la gran mayoría de los pacientes cirróticos. Sin embargo, el uso inadecuado de estos nuevos agentes puede producir graves complicaciones, particularmente por las pérdidas excesivas de potasio y de sodio, a las que son muy susceptibles esta clase de enfermos.

3ª La terapéutica presente de la ascitis se deriva de los conocimientos que en la actualidad se tienen sobre la patogenia del derrame peritoneal. Se piensa que intervienen dos grupos de factores: intrahepáticos, que consisten en hipoalbuminemia, hipertensión portal y sobreproducción de linfa en el hígado; y extrahepáticos, que consisten en aumento de la reabsorción de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal.

4ª Aparte de las medidas generales para el tratamiento de la cirrosis, que

siempre deben implantarse; y de los casos excepcionales en que puede justificarse la anastomosis portocaval, la terapéutica actual de la ascitis consiste en la dieta hiposódica y en la administración de agentes diuréticos.

5^a En vista de la diferente actividad farmacológica y del riesgo distinto de los diversos diuréticos, así como de la respuesta variable de los pacientes, es conveniente aplicar el tratamiento por etapas, que pueden ser sucesivas, si así lo requiere el caso. Se sugiere un programa terapéutico, necesariamente flexible, de acuerdo con este concepto.

6^a Es indispensable la cuidadosa vigilancia clínica durante el tratamiento, así como la frecuente determinación de sodio, potasio y urea en la sangre, a fin de prevenir o tratar las posibles complicaciones causadas por la terapéutica.

SUMMARY

The treatment of ascitis in the cirrhotic patient is based on the present concepts of pathogeny of peritoneal effusion according to which there are intra and extra hepatic factors. The latter act at the kidney level and consist in a greater absorption of water and sodium by the renal tubules. Obviously the best treatment is the use of diuretics that do not permit this increased absorption. Through the adequate use of substances now available, ascitis can be made to disappear in most of the cases. Nevertheless, the authors insist that on one hand ascitis is only one of the symptoms within the clinical picture of ci-

rrhosis and that on the other, the potent diuretics now available may cause severe complications to which these patients are particularly prone.

Therefore, treatment should be directed not only towards the elimination of ascitis, but towards a general treatment of cirrhosis. It is also of utmost importance to have a close follow up of the patient and frequent laboratory tests in order to avoid the untoward effects of diuretics.

REFERENCIAS

1. Ratnoff, O. D. y Patek, A. J., Jr.: *The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. An analysis of 368 cases.* Medicine, 21: 207, 1942.
2. Sherlock, S.: *Diseases of the liver and biliary system.* 3a. Ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1956, p. 115.
3. Bradley, S. E. y Bradley, G. P.: *The effect of increased intraabdominal pressure on renal function in man.* J. Clin. Invest. 26: 1010, 1947.
4. Cherrick, G.R., Kerr, N.S.D., Read, A. E. y Sherlock, S.: *Colloid osmotic pressure and hydrostatic pressure relationships in the formation of ascites in hepatic cirrhosis.* Clin. Sci. 19: 361, 1960.
5. Dumont, A.E. y Mullholland, J.H.: *Hepatic lymph in cirrhosis.* En: *Progress in liver disease.* Popper, H. y Schaffner, F., eds. New York, Grune and Stratton, 1965, Vol. II, p. 427.
6. Orloff, M.J., Wright, P.W., de Benedetti, M.J., Halasz, N.A., Annetts, D. L., Musicant, M.S. y Goodhead, B.: *Experimental ascites. VII. The effects of external drainage of the thoracic duct on ascites and hepatic hemodynamics.* Arch. Surg. 93: 119, 1966.
7. Dyrenfurth, I., Stacey, C.H., Beck, J. C. y Venning, E.H.: *Aldosterone excretion in patients with cirrhosis of the liver.* Metabolism 6: 544, 1957.
8. Rivera, A., Sepúlveda, B., Landa, L., y Chagoya, L.: *Efecto diurético de la espirinolactona (SC-9420) en pacientes con cirrosis del hígado y ascitis.* Rev. Gastroenterol. Méx. 25: 188, 1960.

9. White, A.G., Rubin, G. y Leiter, L.: *Studies in edema. IV Water retention and antidiuretic hormone in hepatic and cardiac disease*. J. Clin. Invest. 32: 932, 1953.
10. Bartter, F.C., Liddle, G.W., Duncan, L.E. Jr., Barber, J.K. y Delea, C.: *The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume*. J. Clin. Invest. 35: 1306, 1956.
11. Early, L. E. y Sanders, C. A.: *The effect of changing serum osmolarity on the release of antidiuretic hormone in certain patients with decompensated cirrhosis of the liver and low serum osmolarity*. J. Clin. Invest. 38: 345, 1959.
12. McCloy, R.M., Baldus, W.P., Tauxe, W.N. y Summerskill, W.H.S.: *Plasma volume and renal circulatory function in cirrhosis*. Ann. Int. Med., 66: 307, 1967.
13. Baldus, W.P., McCloy, R.M. y Summerskill W.H.S.: *Effect of changing plasma volume on hepatic and renal blood flow in cirrhosis*. (Resumen). Gastroenterology, 52: 314, 1967.
14. Lieberman, F. L. y Reynolds, T. B.: *Plasma volume measurements in cirrhosis*. (Resumen). Gastroenterology, 52: 319, 1967.
15. Losowsky, M.S. y Atkinson, M.: *Intravenous albumin in the treatment of diuretic-resistant ascites in portal cirrhosis*. Lancet ii: 386, 1961.
16. Wilkinson, P. y Sherlock, S.: *The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis*. Lancet. ii: 1125, 1962.
17. Orloff, M.J.: *The effect of side-to-side porta-caval shunt on intractable ascites, sodium excretion and aldosterone metabolism in man*. Amer. J. Surg. 112: 287, 1966.
18. Dumont, A.E. y Mulholland, J.H. Ref. 5.
19. Leger, L. Prémont, M. y Devissaguet, P.: *Le drainage du canal thoracique dans les cirrhoses ascitiques. Etude du débit lymphatique*. Press. Medicale 70: 1644, 1962.
20. Dumont, A.E. y Mulholland, J.M.: *Alterations in thoracic duct lymph flow in hepatic cirrhosis: significance in portal hypertension*. Ann. Surg. 156: 668, 1962.
21. Prentice, T.C., Siri, W. y Goener, E. E.: *Quantitative studies of ascitic fluid circulation with tritium-labeled water*. Am. J. Med. 13: 668, 1952.
22. Steigmann, S., Sison, A. y Dubin, A.: *Intractable ascites in cirrhosis*. Amer. J. Med. Sc. 245: e21, 1963.
23. Sthal, H.: *Effect of mannitol on the kidney*. New Eng. J. Med. 272: 381, 1965.
24. Gornel, D.L., Lancestremere, R.G., Papper, S. y Lonenstein, L.M.: *Acute changes in renal excretion of water and solute in patients with Laennec's cirrhosis induced by the administration of the pressor amine metaraminol*. J. Clin. Invest. 41: 594, 1962.
24. Gornel, D.L., Lancestremere, R.G., Papper, S. y Lonenstein, L.M.: *Acute changes in renal excretion of water and solute in patients with Laennec's cirrhosis induced by the administration of the pressor amine metaraminol*. J. Clin. Invest. 41: 594, 1962.
25. Weiner, I.M., Levy, R.I. y Mudge, A. H.: *Studies on mercurial diuresis: renal excretion, acid stability and structure activity relationships of organic mercurial*. J. Pharm. Exp. Ther. 138: 96, 1962.
26. Wilson, G.M.: *Diuretics*. Brit. Med. J.: 285, 1963.
27. Hutcheon, D. R., Mehta, D. y Romano, A.: *Diuretic action of furosemide*. Arch. Int. Med. 115: 542, 1965.
28. Goldberg, M.: *Effects of etanacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanisms: evidence for site of action in the loop of Henle*. J. Clin. Invest. 43: 201, 1964.
29. Jick, H., Morrison, R. S., Moore, B.W. y Chalmers, T.G.: *Metabolic studies on the effects of spironolactone*. Metabolism, 12: 381, 1963.
30. Landa, L., Gómez Mont, F., Perches, A. y Ramírez, C.: *El tratamiento de la ascitis del crónico con un derivado de la 6-cloro-birazinamina. II. Estudios clínicos*. Gac. Méd. Méx. 96: 1350, 1966.
31. Roberti, M.M.A., Traverso, H. y Viñal, R.: *Action d'un nouveau diurétique (triamtérène) dans le traitement des cirrhoses ascitiques*. Arch. Mal. App. App. Dig. Nut. 52: 971, 1963.