

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

NIVELES SERICOS DE AMONIO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA

"Revisión de 25 casos, en el Departamento
de Medicina, del Hospital General
San Juan de Dios"

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

CESAR ROBERTO PEREZ FOLGAR

Previo a optar al Título de:

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

- I. TITULO
- II. INTRODUCCION
- III. OBJETIVOS
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. CONSIDERACIONES GENERALES
- VI. MECANISMOS DE PRODUCCION DE AMONIO
- VII. VALORES NORMALES DE AMONIO, Y TEST DE AMONIO EN SANGRE
- VIII. PATOGENESIS DE ENCEFALOPATIA HEPATICA, CON REFERENCIA ESPECIAL AL PAPEL DEL AMONIO
- IX. CLASIFICACION DEL GRADO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA
- X. TRATAMIENTO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA DI RIGIDA A LA PRODUCCION DE AMONIO
- XI. ANALISIS DE RESULTADOS
- XII. CONCLUSIONES
- XIII. RECOMENDACIONES

INTRODUCCION

Actualmente en Guatemala se conoce muy poco sobre la fisiopatología del Amonio, así como el valor diagnóstico que este representa en algunas enfermedades hepáticas. Por este motivo consideré importante efectuar un estudio detallado sobre la fisiopatología producida por hiperamoniemia, relacionando esto con 25 casos de pacientes Guatemaltecos con enfermedad hepática activa.

A estos 25 pacientes que ingresaron al departamento de medicina del Hospital General San Juan de Dios, se les efectuó pruebas hepáticas y niveles séricos del amonio. (Por el método de resina intercambiadora de iones). (3).

En pacientes con enfermedad hepática, los valores séricos de amonio se encuentran elevados, ya que el hígado es el mayor y más importante órgano de biosíntesis, catabolismo y detoxificación en todo el cuerpo.

El amoniaco portal sintetizado por las bacterias enterales no es convertido en urea por el hígado enfermo, el amoniaco portal pasa a la circulación general sin ser metabolizado y convertido en urea por el hígado, hallándose cifras altas, los fenómenos tóxicos de enfermedad hepática se atribuyen a la excesiva amoniemia secundaria a destrucción hepática, y fracaso metabólico del tejido, esto depende principalmente de la extensa destrucción y consiguiente autointoxicación, por los productos de la putrefacción entérica, (normalmente transformados por el hígado, así como la destrucción autolítica del tejido hepático, autointoxicación catabólica).

El amonio impregna directamente el cerebro al pasar por el corto circuito porto cava, sin haber recorrido previamente el hígado y determinando así la poca felizmente llamada "Encefalopatía portal ictérica o intoxicación hepato cerebral."

OBJETIVOS

1. Realizar un análisis de la Fisiopatogenia de la hiperamoniemia.
2. Promover la investigación de las causas Etiológicas de hiperamoniemia.
3. Divulgar las pruebas diagnósticas actuales que existen.
4. Presentar un análisis o estudio de hiperamoniemia, encontrado en la literatura reciente, e laborado a partir de conceptos clínicos y de laboratorio.
5. Dar a conocer los diferentes mecanismos y factores implicados en la encefalopatía porto sistémica.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo, es de carácter retrospectivo comprende la revisión de 25 casos clínicos de pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina del Hospital General San Juan de Dios, con enfermedad hepática activa, y estudio de niveles séricos de amonio.

Para la obtención de datos se revisaron los libros del registro estadístico del Hospital General San Juan de Dios.

Elaboración de tablas estadísticas para recopilación de datos.

Investigación de antecedentes en biblioteca del Hospital General San Juan de Dios.

Biblioteca del Hospital Roosevelt.

Biblioteca de la Ciudad Universitaria.

Biblioteca del INCAP.

Revisión de los libros del archivo del laboratorio clínico del Hospital San Juan de Dios.

De cada ficha se obtuvo la siguiente información sobre los pacientes:

Características Clínicas:

Prevalencia, edad, sexo, síntomas iniciales, signos presentes al examen, diagnóstico presuntivo, estado de conciencia.

Exámenes de Laboratorio:

Bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, proteínas totales y relación albumino globulina, amonio sérico, tiempo de protrombina, química sanguínea, y biopsia hepática (de laboratorio de patología).

Tratamiento:

Dietético, y medicamentoso, (uso de antibióticos para disminuir la flora entérica).

Se efectuó una recopilación de datos para efectuar un análisis general de la serie de pacientes reportados. El tiempo aproximado para el estudio fué de 6 meses. Se contó con la valiosa colaboración del personal de los departamentos de estadística y medicina del Hospital General San Juan de Dios.

MECANISMOS DE PRODUCCION DE AMONIO

Amoníaco y Glutamina. En el organismo hay una constante producción de amonio. Una parte se produce en la diaminación oxidativa de los aminoácidos, otra pequeña se origina en los músculos de la desaminación del ácido adenílico y con seguridad existen otros procesos que contribuyen a su formación.

Sin embargo nunca se acumula amoníaco en el organismo. En la sangre circulante su concentración es mínima y no sobrepasa, sino muy raramente el valor de 0.05 mg por 100ml. Esto se debe a la existencia de mecanismos que fijan el amoníaco producido, incorporándolo a otras sustancias, uno de estos mecanismos es la formación de urea que ocurre con gran eficacia en el hígado. Otras es la combinación con el ácido glutámico, que es catalizada por una enzima llamada glutamidasas y es ampliamente difundida en todos los tejidos. Esta reacción es endergónica y reversible y se lleva a cabo utilizando la energía de descomposición del ácido adenosín trifosfórico.

En el riñon la glutamina es desdoblada en amoníaco y ácido glutámico, que es segregado por la orina como mecanismo de defensa contra los ácidos. (8).

La ingestión de alimentos que producen sustancias ácidas aumenta la excreción de amoníaco, lo mismo ocurre en ciertos estados anormales como en la acidosis, el amoníaco funciona como mecanismo de defensa contra la acidosis, ya que tiende a mantener constante la concentración de bases de la sangre.

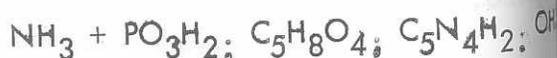
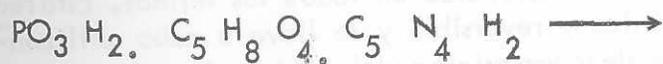
Existen diversas partes del organismo en las que se produce amonio, tales como intestino, estómago, hígado, pero este no es excretado por la orina porque se transforma en urea en el hígado.

El amoniaco de la orina tiene su origen en el riñon y se forma por la desaminación de aminoácidos en dicho organo y por la hidrólisis de la glutamina. (8).

FORMACION DE AMONIACO EN EL MUSCULO

En un músculo se observa siempre la formación de una pequeña cantidad de amoniaco que es mayor en la actividad que en el reposo.

Este amoniaco es un producto por lo menos en parte de desaminación del ácido adenílico que se transforma por acción de una enzima en ácido inosinico.



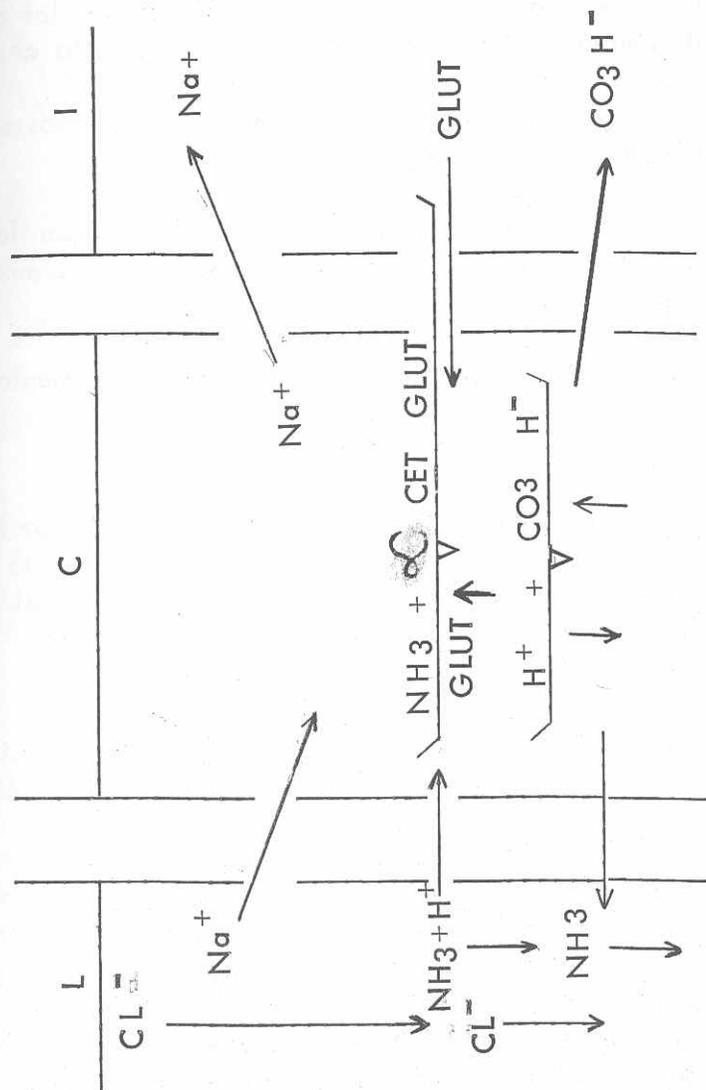
Acido Adenílico

Esta enzima no actúa sobre el ácido adenosintrifosfórico, sino cuando éste ha sido transformado a ácido adenílico.

El amoniaco liberado es fijado por el ácido glutámico al estado glutamina. (8).

Ureopoyesis:

Mecanismos que impiden que el PH tabular descienda a valores que podrían de tener el transporte activo de iones hidrógenos, como se demuestra en la figura.

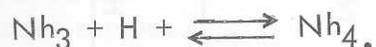


La célula renal tiene la facultad de separar amoníaco de los aminoácidos, y el más importante de los cuales es la glutamina, a la que transforma en ácido alfa cetoglutárico.

Los pasos intermediarios de estos procesos se encuentran bien estudiados.

El amoníaco así producido es vertido por la célula en la luz tabular, a la que también transporta activamente ion hidrógeno.

Este ion se une al amoníaco formando ion amonio



Por el filtrado glomerular, llegan a la luz tabular, iones de sodio y cloruro, en la figura se representa la parte primera que entra pasivamente en la célula y la del segundo que sale por la orina acompañada de amonio (10).

REACCIONES METABOLICAS GENERALES DE LOS AMINOACIDOS Y CONSECUENTE LIBERACION DE AMONIO:

Muchos aminoácidos tienen vías metabólicas particulares; sin embargo hay algunas reacciones generales comunes. Con pocas excepciones, la vía catabólica de los aminoácidos comienza con la separación del grupo amino del esqueleto de carbonos de la molécula, que se convierte en alfa cetoácido. El amonio, en forma libre o combinada ingresa en el fondo común de amonio y participa en las reacciones anabólicas y catabólicas características de esta zona metabólica.

A-) Desaminación oxidativa, en los tejidos de los mamíferos

la separación del nitrógeno se efectúa por dos métodos conocidos; el primero es la desaminación oxidativa.

El aminoácido que se forma en la primera etapa es inestable y experimenta hidrólisis espontánea a amoníaco y a alfa cetoácido.

La enzima que cataliza las desaminaciones oxidativas es la glutamicodeshidrogenasa. En esta reacción hay liberación de amoníaco en la transaminación no hay aparición de amoníaco al estado libre.

B-) Transdesaminación: Se ha comprobado que la transferencia de grupos amino de un aminoácido a otro, y el equilibrio de estos grupos amino da con un fondo común de amoníaco libre.

Es una reacción rápida, reversible, esta reacción brinda una vía para la separación del amoníaco de los aminoácidos con fines catabólicos, y una sucesión adecuada de reacciones por virtud de las cuales podrían sintetizarse fácilmente los aminoácidos a partir de amoníaco y alfa cetoácidos.

Vía de la glutamina. El amoníaco es tóxico y hay mecanismos que impiden su acumulación abundante en la célula, uno de los posibles mecanismos de desintoxicación de amoníaco es la síntesis de glutamina, esta reacción ocurre en tejidos extra-renales guarda cierta semejanza con la síntesis del enlace péptido, y también necesita una fuente de energía.

Después la glutamina pasa de los tejidos a la sangre y a los riñones donde es hidrolizada por glutaminasa.

El amoníaco liberado de esta manera explica 60 por 100,

poco más o menos, del que aparece en la orina.

Algunas clases de hepatopatía se acompañan de un aumento del amoníaco sanguíneo, dependiente de la capacidad del hígado para captarlo de la sangre portal y desintoxicar completamente el flujo normal de amoníaco, (que proviene principalmente de acción bacteriana en el intestino).

Se ha puesto que el coma observado en estas circunstancias resulta de la síntesis de glutamina en la desintoxicación del amoníaco por el cerebro, sobre viene deficiencia de ácido glutámico y en consecuencia del fondo común de ácidos alfa cetoglutárico, necesario para que funcione el ciclo de Krebs.

Excreción Directa:

En todo lo dicho, se ha supuesto que la desaminación de aminoácidos ocurre en tejidos extrarrenales, o que el amoníaco se dirige inmediatamente a determinadas vías metabólicas que lo conjugan. Sin embargo cuando la desaminación ocurre en el riñón y no hay una necesidad fisiológica inmediata para fenómenos de síntesis en este órgano el amoníaco liberado puede excretarse directamente por la orina. A esta fuente del amoníaco urinario corresponde 40%. La importancia que tiene la producción de amoníaco a partir de glutamina y aminoácidos en cuanto al balance acidobásico se explica en otro sitio; el amoníaco no se presenta como tal en la sangre en estado normal es transportado desde otros tejidos a los riñones en forma de glutamina o aminoácidos. (4).

Formación de Urea:

Si la desaminación ocurre en el hígado (la mayor parte de reacciones ocurren en éste sitio) El amoníaco puede ingresar en el ciclo de la ornitina y formar uréa.

La evolución del concepto actual del mecanismo de la síntesis de la uréa es un ejemplo pertinente de la aplicación de muy diversas técnicas, de la clásica a la más actual; y durante tiempos prolongados que culminaron en esquema metabólico.

El hígado es el sitio principal para síntesis de uréa, cuyos precursores son aminoácidos y amoníaco.

Ciclo catalítico del NH_3 para la síntesis de uréa en el hígado CO_2 NH_3 .

La importancia del ciclo de la ornitina, es la desintoxicación del amoníaco, se manifiesta por actividad de la arginina y de otros miembros del ciclo. (4)

Excreción normal de amoníaco:

En sujetos normales con dieta corriente, excreta de 30 a 50 meq de la porción distal, del tubulo renal, donde se acidifica la orina, alrededor del 60 por 100 proviene del grupo amídico de la glutamina, (por acción de la enzima glutaminasa), 40 por 100 restantes proviene de los grupos alfa amino de algunos aminoácidos. Las hormonas, cortico suprarrenales estimulan estos fenómenos de desaminación y en consecuencia, de formación de NH_3 .

El amoníaco urinario comienza a aumentar poco después que aumenta la concentración de iones H, pero este aumento ocurre algo después que el PH y la concentración de bicarbonato en sangre y orina han alcanzado sus niveles mínimos. (4)

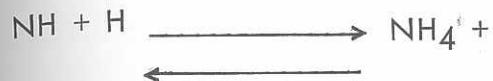
Sin embargo, la duración de la aplicación de éste estímulo modifica la formación de NH₃ pero no la acidificación de la orina.

En algunas variantes de hepatopatía puede aumentar la concentración de amoníaco en la sangre, que en estado normal es insignificante, se supone que el amoníaco producido en el intestino por la acción bacteriana y que llega a la circulación portal no es eliminado adecuadamente por el hígado según algunos autores, el aumento de amoníaco sanguíneo suele ayudar a que aparezca la grave complicación del coma hepático. (5)

El colon es un importante sitio para la producción de amonio. El amonio es formado de material nitrogenado ingerido y bacteriano y compuesto particularmente por peptidos, aminas y uréa, los cuales difunden desde la circulación hacia las células de la mucosa del intestino. La uréa es fuente importante de amonio, cerca del 15 al 30 por ciento de uréa, sintetizado por el hígado, es hidrolizado por ureasa intestinal, principalmente bacteriana para formar amonio.

El mecanismo de absorción de amonio por el intestino cólonico ha sido tan solo recientemente dilucidado. El proceso es probablemente una difusión no iónica pasiva de tal manera que la absorción, por lo menos parcialmente. Está influenciada por el PH del contenido del lumen colónico.

El amonio se disocia como sigue:



La proporción de amonio no iónico (NH₃) y el amonio iónico (NH₄⁺) será determinado por el PH ya que la constante de disociación (NH₃) de amonio es 8-9 A 37°C, o al PH sanguíneo el amonio existe generalmente en forma de NH₄⁺ y solamente en pequeñas cantidades como NH₃.

En cuanto al trayecto intestinal el NH₃ no ionizado se difunde rápidamente, a través de la mucosa, debido a su solubilidad lipídica y a su ausencia de carga, mientras que el ion amonio (NH₄⁺) cargado y con liposolubilidad baja, penetra la membrana con dificultad.

AMONIO EN SANGRE:

El método utilizado para este estudio está basado:

separación por intercambio de iones que da un valor de amonio más verdadero que las técnicas de difusión o aereación ya que evita la alcalinización que resulta en la formación de amonio de los grupos de proteínas, que luego está determinado por reacción colorimétrica.

Algunos de los problemas encontrados en el análisis del amonio, son comunes a todos los métodos. Las determinaciones deben ser hechas rápidamente después de la toma de sangre para evitar el progreso e impedir el aumento de la concentración de amonio.

La intransferencia debida a aminos o aminoácidos básicos en el plasma no tiene importancia, debe evitarse la heparina para dar resultados imprecisos. (3)

VALORES NORMALES:

Niveles séricos normales de 40-70 mcg. X 100 ml de suero completa determinada como $\text{NH}_3\text{-N}$, (Conway).

Evitar de falsos positivos o valores elevados:

Después de haber tomado la muestra, ejercicio, papel hemólisis, heparina, (algunas muestras), Lipomul, (inhibidores de aceite), metilina, resinas orales, urea. (21).

CLASIFICACION DE ENCEFALOPATIA PORTO SISTEMICA

GRADO I:

Euforia, depresión, desorientación, temporo espacial, dificultad en el habla, insomnio nocturno, somnolencia diurna.

GRADO II:

Acentuación de los signos del grado I, trastornos del comportamiento somnolencia - intensa.

GRADO III:

Pérdida de conciencia, somnolencia constante y profunda, respondiendo solo a estímulo intenso lenguaje incomprensible.

GRADO IV:

Coma profundo. (9)

ETIOLOGIA DE ENCEFALOPATIA HEPATICA, CON REFERENCIA ESPECIAL AL PAPEL DEL AMONIO:

La encefalopatía puede ser definida como un disturbio en función cerebral, asociada presumiblemente a enfermedad hepática.

Niveles séricos de amonio elevados y en líquidos cefalorraquídeos, patrones electroencefalográficos alterados, trastorno neuromuscular son las características de encefalopatía sistémica. El aspecto de la enfermedad varía ampliamente de paciente a paciente, desde el delirio rápidamente desarrollado, hasta convulsiones, coma rigidez de decerebración. Visto en pacientes con cirrosis severa y shunting portocava.

ETIOLOGIA DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA HUMANA:

En pacientes con coma de corta duración, el cerebro no muestra patología consistente, después de algunos días de coma hay un incremento en el tamaño y número de astrocitos reactivos. Estos cambios no demuestran localización y significación incierta.

De acuerdo con los conceptos los astrocitos podrían ser un mecanismo de almacenamiento y quizá como conductor de varios factores, hacia la célula nerviosa. La ausencia o escasez de cambios patológicos en el cerebro, y la reversibilidad del trastorno clínico es la base para el concepto de que la encefalopatía

patía es de una naturaleza metabólica.

Fisiología:

Es como hepático establecido el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno cerebral están significativamente disminuidos y la extensión de disfunción seguirá el grado de depresión cerebral de manera aproximada. La disminución en el flujo sanguíneo cerebral parece correlacionarse por lo menos en parte con la disminución de PCO_2 como resultado de la hiperventilación. Estas observaciones han generado el concepto corriente de que una disfunción del metabolismo oxidativo en el cerebro con una disminución de la producción de energía es la característica clave de la disfunción cerebral visto en el coma hepático.

Sin embargo los datos disponibles no establecen si la baja en el consumo de oxígeno cerebral observada sea la causa o el resultado del coma.

Algunos pacientes en coma incipiente demuestran una ligera o ninguna depresión del consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral.

VISTA TOTAL DE LA PATOGENESIS DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA:

El coma hepático se puede caracterizar como una disfunción cerebral visto en pacientes con enfermedad hepática severa o un shunting sanguíneo portosistémico extenso o ambos, y en quienes el cerebro ha sido sensibilizado a una variedad de

toxinas endógenas y exógenas, con alteraciones fisiológicas que frecuentemente añaden su efecto deletéreo.

Enfermedad hepática: La presencia de disfunción hepática severa o un bypass funcional del hígado por un shunting sanguíneo portosistémico es el sinequanon de la encefalopatía hepática. Generalmente ambas características coexisten y es inusual que la encefalopatía ocurra solo del shunting sanguíneo si la función hepática es buena.

Sensibilidad: Una sensibilidad aumentada del cerebro en pacientes con enfermedad hepática que desarrolla coma hepático, se basa sobre varios sets de observaciones. Primero, el coma hepático es frecuentemente inducido en pacientes con enfermedad hepática, por hipoxia, anomalías electrolíticas, y otros factores exógenos que son relativamente inócuos para individuos sin enfermedad hepática severa. Segundo, los datos sobre animales indican que la actividad metabólica y eléctrica, no puede ser sostenida en un sistema de perfusión cerebral en la ausencia del hígado de ciertos nucleótidos elaborados por el.

Algunos pacientes con enfermedad hepática severa no desarrollan coma. Mientras otros con aparentemente un grado similar de daño hepático son muy susceptibles.

El mecanismo de ésta aparente susceptibilidad del cerebro en pacientes con enfermedad hepática severa es incierta una posibilidad es que el hígado normal elabora metabolitos vitales que aseguran una función cerebral normal. Los datos citados anteriormente sugieren que enfermedad hepática severa prolongada podrían sensibilizar el cerebro al efecto del etéreo de otras toxinas, drogas y anomalías fisiológicas que fre-

cuentemente se agrupan en un mismo individuo.

Toxinas:

Varias sustancias han sido incriminadas en la génesis de la encefalopatía hepática, estos incluyen metionina y otros aminoácidos triptófano.

Indoles y fenoles, ácidos grasos de cadena corta y por supuesto más prominentemente el exceso de amonio en adición con desarreglos fisiológicos, tales como hipocalcemia, alcalosis, hipoxia.

Metionina y otros aminoácidos:

La metionina y los productos de su metabolismo anormal, como el metil mercaptano y el sulfóxido de metionina, pueden estar elevados en los líquidos corporales de pacientes en coma hepático; las dos últimas sustancias podrían tener efectos tóxicos en los cerebros de animales de experimentación, la metionina podría precipitar, coma en pacientes susceptibles, por otra parte en la mayoría de pacientes que se les administra metionina oral, tuvieron aumento de amonio sanguíneo, y los efectos tóxicos de metionina fueron prevenidos por la administración oral de antibióticos, aún más. Metionina administrada intramuscular no produce el mismo efecto que con metionina oral. Esto sugiere que la metionina no es tóxica pero que podría precipitar la encefalopatía hepática, por producción bacteriana de amonio en el tracto gastrointestinal.

Otros aminoácidos también podrían estar aumentados en el plasma y L C R, de pacientes con encefalopatía hepática.

No se ha establecido ninguna relación consistente entre la elevación consistente entre la elevación de estas sustancias y el grado de duración del coma. La observación de un mecanismo monoamina per ser de los aminoácidos formulada, es probable que su elevación refleja un metabolismo transformado de proteínas a nivel hepático. La observación que inhibidores de la monoaminoxidasa evitan un aumento en amonio sanguíneo, después de infusión de citrato de amonio sostiene la hipótesis que las aminos, derivados de los cetoácidos aminos, podrían ser una fuente de amonio.

Metabolismo anormal del triptófano:

Hay dos mecanismos por los cuales un metabolismo anormal de triptófano podría contribuir al coma hepático. Una sugerencia que es la enfermedad hepática severa podría causar una depresión de serotonina cerebral debido a inhabilidad del hígado de poder convertir el triptófano a 5-OH-triptófano, el precursor de serotonina. La segunda teoría postula que los indoles, producidos de degradación bacteriana intestinal del triptófano, podría estar conjugados inadecuadamente en el hígado para excreción urinaria, se acumularían en la circulación y actuarían como toxinas cerebrales. El estudio se basa en la absorción que la administración intravenosa de 5-OH triptófano a pacientes con coma hepático, pero no así a otros tipos de encefalopatía mejoraba su electroencefalograma aunque no hacía lo mismo con el estado clínico. Una investigación más a fondo, del metabolismo de catecolaminas en el coma hepático clínico y coma experimental inducido por amonio son necesarias. Indoles y stakoles en altas concentraciones (5 μ) inhiben funciones cerebrales in vitro, pero no hay evidencia de que tales niveles de estas sustancias hayan sido encontradas en el hombre.

En conclusión, el papel del metabolismo anormal del triptófano en el coma hepático, si lo tiene, es bastante especulativo.

Ácidos grasos de cadena corta:

Se ha sugerido recientemente que cantidades aumentadas de éstos ácidos grasos podrían ser responsables de la inducción de coma hepático los ácidos grasos de cadena corta especialmente de 5, 6, y 8 carbonos, se encontraban cinco veces más elevados que en pacientes con coma no hepático. Valores en pacientes con enfermedad hepática eran el doble que en sujetos normales, en pacientes cirróticos a los cuales se les dieron ácidos grasos de cadena mediana (80% 8 carbonos) demostraron un aumento significativo de niveles séricos y de líquido cerebro espinal, de ácidos grasos de 8 carbonos, en pacientes con acidemia isovalérica (aumentó el nivel sérico de este ácido graso de cuatro carbonos), presentando signos neurológicos, incluyendo estupor. La administración de varios ácidos grasos de cadena corta (valérico, caproico, butírico), en animales induce coma reversible, suprime el sistema activador reticular del cerebro medio e induce un patrón EEG similar al observado en pacientes con coma hepático.

Hasta que los niveles intracerebrales actuales necesarios para inducir estupor sean medidos y que datos de bioquímica cerebral regional durante el coma sean obtenidos, el significado y mecanismo de estos hallazgos, son simples conjeturas, de datos *in vitro*, uno puede especular que estas sustancias *in vivo* podrían inhibir la fosforilación oxidativa o interferir con el transporte de la membrana. Estos compuestos merecen un escrutinio real como una toxina posible en el coma hepático. (27).

MECANISMO DE TOXICIDAD DE AMONIO INTRACEREBRAL:

Amonio arterial aumentado llegando al cerebro de pacientes con coma hepático podrían ser debido a una desintoxicación disminuida del amonio (es decir, síntesis disminuidas de uréa y glutamina) o una producción aumentada de amonio (es decir hemorragia gastrointestinal).

Hay un número de mecanismos por los cuales se postula que el amonio interfiere con el metabolismo cerebral. La fuente principal de ATP cerebral es el metabolismo oxidativo del ciclo de Krebs; una depleción de ATP en áreas cerebrales críticas, podrían tener un significado funcional ya que corrientemente se piensa que el ATP es esencial para actividades eléctricas apropiada (repolarización) y para el metabolismo cerebral. Los varios mecanismos de la toxicidad de amonio, interfieren con los procesos claves del ciclo de Krebs o podrían agrandar la utilización de ATP durante la desintoxicación de amonio, o por estimulación inducida por amonio de actividad ATPasa. Este concepto consiste con la disminución previamente mencionada del consumo de oxígeno cerebral, se encuentra disminuido en pacientes con coma hepático. Ocasionalmente otras hipótesis han sido sugeridas tal como la formación o acumulación de un neurotransmisor inhibitor (es decir ácido gama amino butírico) una depleción de un transmisor tal como la acetilcolina o un efecto tóxico directo del amonio sobre las membranas celulares. Pero estas no han sido confirmadas por estudios definitivos o no han sido ensayadas.

La intoxicación de amonio agota el almacenamiento de energía cerebral, y que es preferentemente notado en el tallo cerebral.

En resumen, la toxicidad amoniaca aguda parece depletar las reservas energéticas cerebrales y el tallo cerebral parece más susceptible a esto.

Este mecanismo de la depleción de fosfato altamente energético es incierto, pero parece por lo menos en parte relacionado a la desintoxicación de amonio tales como una depleción rápida de glucosa cerebral y un alza en la razón lactato piruvato pero el significado preciso de éstos hallazgos no es claro, el significado funcional de la depleción de ATP y el posible papel de la acetilcolina y otros neurotransmisores requiere consiguiente investigación. Hay una necesidad urgente de un modelo animal subagudo o crónico, o mejor aún de encefalopatía hepática, para dilucidar éstos mecanismos bioquímicos intracerebrales y para estudiar su significado para el coma hepático humano.

La encefalopatía hepática es un síndrome clínico, consistiendo de un estado mental y neuromuscular anormal, enfermedad hepática y hallazgos característicos pero no específicos y de laboratorio y EEG (27).

El trastorno se clasifica como metabólico, ya que frecuentemente es reversible y no acompañado de cambios estructurales significantes.

Ocurre en individuos con enfermedad hepática, cuyo cerebro es aparentemente sensible a una variedad de toxinas y anomalías fisiológicas, las toxinas postuladas, ninguna tiene tanta evidencia en su favor como el amonio.

Los ácidos grasos cortos necesitan futura evaluación, sin embargo y es probable que otras, toxinas todavía no identificadas contribuyen a la inducción de coma hepático. El meca-

nismo de la acción de las toxinas en el cerebro no es conocido. En cuanto concierne al amonio, es la única toxina investigada en forma significativa hasta ahora, la mejor conjetura es de que interfiere con el mantenimiento de las reservas energéticas normales en el cerebro, probablemente en el sitio de la destoxicación de amonio cerebral, a nivel de la alfa-cetogluturato-glutamato-glutamina.

En coma agudo, por lo menos el tallo cerebral parece ser el sitio más susceptible.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis de 25 casos, estudiados en el Departamento de Medicina, Hospital General San Juan de Dios.

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION ETARIA

EDAD	No. CASOS	PORCENTAJE
a 19	2	8 %
a 29	5	20 %
a 39	2	8 %
a 49	10	40 %
a 59	2	8 %
a 69	3	12 %
a 79	1	4 %

CUADRO No. 2

SEXO	PORCENTAJE
FEMENINO	4 16 %
MASCULINO	21 84 %

CUADRO No. 3

DIAGNOSTICO	No. CASOS	PORCENTAJE
hepatitis Alcohólica	11	44 %
cirrosis Alcohólica	13	52 %
adenoma	1	9 %

CUADRO No. 4

NIVELES SERICOS DE AMONIO

MCG	No. CASOS	PORCENTAJE
40 a 59 mcg + 100 mm	4	16 %
60 a 79	3	12 %
80 a 99	3	12 %
100 a 119	1	4 %
120 a 139	4	16 %
140 a 159	2	8 %
160 a 179	2	8 %
180 a 199	3	12 %
200 a 219	1	4 %
220 a 239	0	0
240 a 259	1	4 %
260 a 279	1	4 %

CUADRO No. 5

BIOPSIA HEPATICA	No. CASOS	PORCENTAJE
Necrosis Hialina esclerosante	3	
Hepatitis Alcohólica	1	
Diagnóstico Diferido	1	
Muestra insuficiente	1	

6 Pacientes con biopsia hepática
24 %.

CUADRO No. 6

ESTADO DE CONCIENCIA

	No. CASOS	PORCENTAJE
Consciente	17	68 %
Desorientado	5	20 %
Comatoso	3	12 %

CUADRO No. 7

PRUEBAS HEPATICAS	No. CASOS	PORCENTAJE
Elevadas	19	76 %
Normales	6	24 %

CUADRO No. 8

PRUEBAS RENALES	No. CASOS	PORCENTAJE
Normales	20	80 %
Elevadas	5	20 %

CUADRO No. 9

DIETA	No. CASOS	PORCENTAJE
Hiper calórica hipo- proteica	17	68 %
Neutralizante de 6 tiempos	3	12 %
Hipograsa Blanda	3	12 %
Hipo sódica	2	8 %

CUADRO No. 10

TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS

Sulfaguanidina	9
Neomicina	0
Ampicilina	1

10 casos se encontraron bajo tratamiento con antibióticos.

CONCLUSIONES

- 1- Tras el estudio detenido y cuidadoso de cada uno de los casos se pudo observar una mayor incidencia de la enfermedad hepática con niveles séricos elevados de amonio, en personas cuyas edades están contempladas entre los 40 y 49 años.
- 2- Se encontró mayor incidencia en pacientes de sexo masculino.
- 3- El 96% de los pacientes estudiados, su problema hepático fué consecuencia directa del consumo crónico de alcohol.
- 4- 72% de los casos motivo del presente trabajo, los niveles séricos de amonio se encontraron elevados, como consecuencia del daño hepático que los pacientes presentan.
- 5- El 76% de los pacientes presentaron pruebas hepáticas elevadas.
- 6- Los valores más elevados de amonio sérico en los pacientes estudiados se comprobó que fué en pacientes que presentaban hemorragia gastrointestinal superior.
- 7- Tras haberse efectuado los estudios que nos proporcionaron los datos anteriores, podemos afirmar que el diagnóstico por biopsia hepática de mayor incidencia fué, Necrosis Hialina Esclerosante.
- 8- La dieta principalmente usada en estos pacientes fué, hi

percalórica hipoprotéica.

- 9- De 124 a 207 mcg x 100 mm oscilaron los valores séricos de amonio en los cuales se encontraron pacientes en estado comatoso.

RECOMENDACIONES

1. Efectuar análisis de amonio sérico a todo paciente con enfermedad hepática activa.
2. Efectuar biopsia hepática como medida diagnóstica más precisa.
3. Iniciar tratamiento, con antibióticos adecuados a pacientes con niveles séricos elevados de amonio para evitar la encefalopatía hepática.
4. Se recomienda el uso de ampicilina en pacientes con problema hepatorenal.
5. Uso de neomicina en pacientes con hemorragia gastro-intestinal superior, sin daño renal, para disminuir la flora intestinal, y evitar aumento de amonio sérico.

BIBLIOGRAFIA

Badenoch, Joh; Bryan N. Brooke. Recent Advances In Gastroenterology. Second Edition, Churchill Livingstone Editors. Pág. 229-230-241.

Beeson B Paul; Mac Dermott Walsh; Tratado de Medicina Interna, decimo tercera edición. Interamericana, S. A. Pág. 1445-1446-1467.

"Blood Amonnia Test." Hyland, Div Travenol Laborato-
ries, Inc. Costa Mesa, Calif, U.S.A. February, 1977.

Cantarrow Abraham. Bernard Schepartz. Bioquímica. Cuar-
ta Edición, editorial Interamericana, S.A. Pág. 313, 316,
553, 554, 555, 657, 790, 969.

Dausch, J And Gerk, W. Biochemical And Patophysiological Aspects Of Hyperammonemia. Klin Wschr. 1977 Pág. 97 a la 103.

Davenport, Horace. Physiology Of The Digestive Tract. Thir Year Book Medical Publisher Incorporated. Chicago 1971 Pág. 212.

Deane, Norman. Kidney And Electrolytes. Prentice, Hall Inc New Jersey. 1966 pág. 82.

Deulofeu, U; Marenzi, Ad. Curso de Química Biológica. Octava edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires. 1957 Pág. 488, 697, 776.

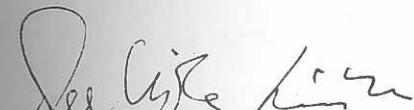
9. Farreras Valenti, Pedro. Medicina Interna. Sexta edición, editorial Marin, S.A. Barcelona, España. 1962, Pág. 176, 1732
10. Frumentos Antonio. Biofísica. (A. I. D.). México, Buenos Aires, 1972 Pág. 376.
11. Guyton, C Arthur. Tratado de fisiología Médica. Cuarta edición, traducido al Español por Alberto Folch. Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México D.F. 1971 Pág. 468.
12. Harper A Harold, Manual de Química Fisiológica. Cuarta Edición El Manual Moderno, S.A. México D.F. 1973 Pág. 243, 252, 361, 435, 442.
13. Harrison, Wintrobe, Thorn, Adams, Benet. Medicina Interna. 4a. edición en español. Editorial La Prensa Mexicana. Pág. 1543, 704.
14. Harrow, Benjamín; Abraham Mazur. Bioquímica Básica. Novena edición, traducido al Español por María Teresa Portal. Editorial Interamericana, S.A. México D.F. 1967 pág. 43, 352, 404.
15. Hems, DA. Biochemical Aspects Of Renal Formation Of Amonium In Metabolic Agidosis. Enzyme, 1975. 20/6 (359-380).
16. Kang, Ellen; Park Gerald. "Hyperammonemia And Reyes Syndrome. (letter to the editors.) The N.E. J. M. vol. 286 June 1972 págs. 1216-1217.
17. Kersh, Edward; Harold Rifkin. "Lactulose Enemas". Annals of Internal Medicine. Vol. 78. No. 1 January 1973 Págs. 81, 84.
18. Laguna, José, Bioquímica. Primera edición La Prensa Mexicana, Editorial Fournier, México D.F. 1964 pág. 543.
19. Lynch, J Matthew; Métodos de Laboratorio. Segundo edición. Editorial Interamericana. Pág. 230.
20. Leevy, C.M.Z.R. Vlahcevic, et al. "Comparison Of Lactulose And Neomycin In the tratment of chronic portal systemic Encephalopathy. A double blin study, Gastroenrology, vol. 72 No. 4 Part 1 o 2 parts. April 1977 págs. 573-583.
21. Martin, Erick, Hazards of Medication, J.B. Lippincott Company, 1971 Philadelphia. Pág. 170.
22. Meyers, S.C.S. Liber. "Reduction of Gastric Ammonia By Ampicilin in normal and azotemic subjets". Gastroenterology, vol. 70 No. 2 February 1976 Pág. 244-247.
23. Samaha, Frederick; Edward Blau; John Berardinelli. "Reyes Syndrome: Clinical Diagnosis and treatment with peritoneal dialisis". Pediatrics vol. 53 No. 3 March 1974 págs. (336-340).
24. Summerskill, D.M. And Enrique Wolpert. "Ammonia Metabolism In Gut. American Journal of Clinical Nutrition, vol. 23 No. 5 may, 1970 págs. (633-639).
25. Tanmen, RL and Mo Gill, J. "Influence of potassium on Ammonium Production". American J Physiol. 1976. 231/4 págs. (1178-1184).

26. Vince, Angela; A.M. Dawson; N. Park and F. O. Grady. "Ammonium Productions by Intestinal Bacteria". Gut Vol. 14. No. 3 march 1973. pags. (171-177)
27. Walker, Charles; Schenker, Steven. "Pathogenesis Of Hepatic Encephalopathy With special reference to the role of ammonia". American Journal of clinical Nutrition, vol 23, No. 5 mayo 1970. pgs. (619-632).
28. Walker, Charles; Walter Peterson, Toger Unger. "Blood Ammonia Levels in Advanced Cirrhosis during therapeutic elevation of the insulin- glucagon ratio". The N.E.J.M. vol. 291 july 25/ 1974 pgs. (168-170).
29. Wright, Arthur. Rypin s Medical Licensure Examinations. Eleventh edition, J.B. Lippincot Company, Philadelphia, U.S.A. pg. 205.


 Dr. Cesar Roberto Pérez Polgar.-


 Asesor
 Dr. Andres Roberto Grimaldi Guerrero.-


 Revisor
 Dr. Jaime Monteagudo Santizo.-


 Director de Fase III
 Dr. Julio de Leon M.-


 Secretario General
 Dr. Raul A Castillo R.-

Vo.Bo.


 Decano
 Dr. Rolando Castillo Montalvo.-